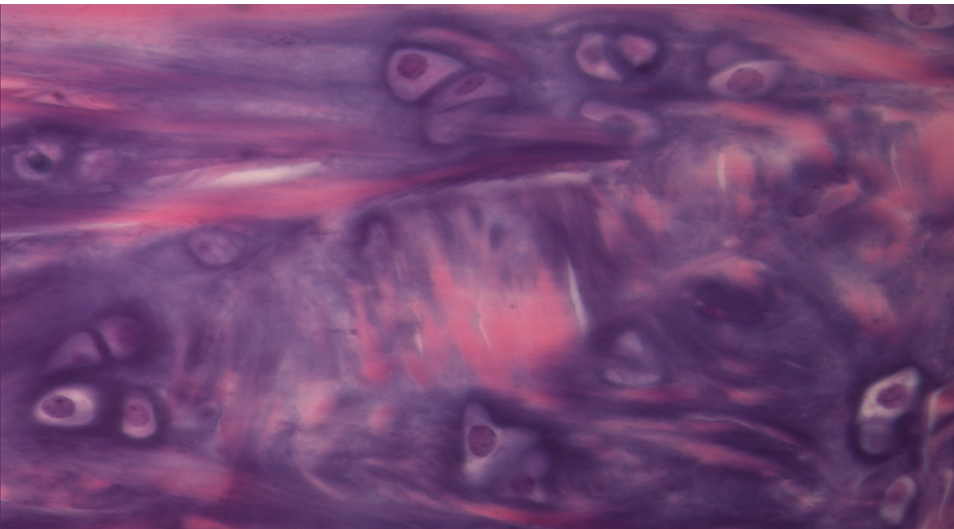


Departement Pferde der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. Jörg A. Auer, MS, Dipl. ACVS/ECVS

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)

Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS



**Anwendungssicherheit,
Biokompatibilität und
Temperaturanalyse der
BoneWelding®-
Technologie
in der Halswirbelsäule –
*eine in vivo Studie am
Schaf***

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Vetsuisse Fakultät

Universität Zürich

vorgelegt von

Dorothee Heidenreich

Tierärztin

aus Lüneburg, Deutschland

Genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin

Prof. Dr. med. Dieter Grob, Korreferent

Zürich 2009

Departement Pferde der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. Jörg A. Auer, MS, Dipl. ACVS/ECVS

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)

Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

**Anwendungssicherheit, Biokompatibilität und
Temperaturanalyse der BoneWelding[®] Technologie
in der Halswirbelsäule - *eine in vivo Studie am Schaf***

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Vetsuisse Fakultät

Universität Zürich

vorgelegt von

Dorothee Heidenreich

Tierärztin

aus Lüneburg, Deutschland

Genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin

Prof. Dr. med. Dieter Grob, Korreferent

Zürich 2009

Meiner Familie
&
Alexander Mellidis

In Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	1
Abstract	2
1 Einleitung	3
1.1 Ziel der Studie.....	3
2 Literaturübersicht	6
2.1 Biokompatibilität	6
2.2 Bioresorbierbare Implantate <i>versus</i> Metallimplantate	7
2.3 Charakteristika von PLDLLA 70/30.....	8
2.4 BoneWelding®	9
2.5 Temperaturerhöhungen im Knochen	9
2.6 Besonderheiten der Knochenheilung	10
3 Material und Methode	11
3.1 Biomaterialien und Implantate.....	11
3.2 Ultraschallgeräte	12
3.3 Aufbau der Studie	13
3.4 Schafmanagement.....	16
3.5 Operation	16
3.5.1 Präoperative Vorbereitung.....	16
3.5.2 Chirurgisches Vorgehen	18
3.5.3 Postoperatives Management	21
3.6 Gewinnung und Aufbereitung der Proben	21
3.7 Untersuchungsmethoden und Probenauswertung	24
3.7.1 Histologisch- morphologische Evaluation.....	24
3.7.2 Histomorphometrische Evaluation der Dickschnitte	25
3.7.3 Histologisch- zelluläre Evaluation der Dünnschnitte	26
3.8 Statistische Untersuchung.....	26
3.9 Temperaturanalyse.....	27

4	Resultate.....	29
4.1	Operation	29
4.2	Postoperative Phase	30
4.3	Radiologische Untersuchung.....	30
4.4	Makroradiologische Untersuchung	30
4.5	Makroskopische Evaluation	31
4.6	Histologisch- morphologische Evaluation	32
4.7	Histomorphometrische Evaluation	34
4.8	Mikroradiographische Evaluation	36
4.9	Histologisch- zelluläre Evaluation	36
4.10	Resultate der Temperaturmessung	42
5	Diskussion.....	43
5.1	Ziel der Studie	43
5.2.	Versuchsmodell	44
5.3	Operations- und Implantationserfolg.....	45
5.4	Postoperative Phase	46
5.5	Makroskopische Evaluation	47
5.6	Probenaufbereitung und Evaluation	47
5.7	Histologische Evaluation.....	48
5.7.1	Histomorphologische Untersuchung	48
5.7.2	Histomorphometrische Untersuchung.....	50
5.7.3	Histologisch- zelluläre Untersuchung	51
5.8	Temperaturanalyse	52
5.9	Schlussfolgerung	53
5.10	Perspektiven	53
6	Literaturverzeichnis	54
7	Abkürzungsverzeichnis.....	61
8	Anhang.....	62
	Danksagung.....	91

Zusammenfassung

Einleitung: BoneWelding® ist eine innovative Fixationsmethode bioresorbierbarer Polymer- Implantate im Knochen. Mittels Ultraschallenergie wird das thermoplastische Polymer bis in die Poren des Knochens eingeschmolzen und formt eine feste Verbindung zum Knochen. Durch BoneWelding® kann eine erhöhte biomechanische Stabilität^{1,2} und eine Verkürzung der Operationsdauer³⁻⁵ erreicht werden. Während BoneWelding® geschraubte Osteosynthesysteme in der kranio-maxillofazialen Chirurgie bereits ersetzt hat^{6,7}, wird es in der Wirbelsäulenchirurgie noch nicht eingesetzt. Ziel dieser Studie ist die Anwendbarkeit der BoneWelding®- Technologie für spinale Applikationen zu prüfen. *In vivo* Messungen der Knochentemperaturen während der ultraschall- aktivierten Implantation sollen Aufschluss über thermische Auswirkungen der Technologie geben.

Material und Methoden: BoneWelding® in der Halswirbelsäule wurde anhand von drei Implantationskonzepten geprüft: Die Eignung der Technologie zur Plattenbefestigung (Gruppe A), konvergierenden Implantation (Gruppe B) sowie für Fadenanker (Gruppe C) wurde getestet. Die Beobachtungszeit der sechs Schafe betrug zwei Monate. Makroskopische, radiologische und histologische Evaluationen wurden der ISO Norm 10933-6 entsprechend durchgeführt und die Integration der Implantate in den Knochen sowie das Vorkommen von Entzündungszeichen untersucht. Die Temperaturmessung wurde als Akutversuch der Applikationsform der Gruppe B durchgeführt.

Resultate: Alle Implantate zeigten eine exzellente Integration in den Knochen. Entzündungszeichen waren weder makroskopisch noch auf zellulärer Ebene zu beobachten. Der Vergleich von Polymerstiften mit Referenzschrauben zeigte gleich gute (Gruppe A) bis die BoneWelding®- Technologie favorisierende (Gruppe C) Ergebnisse. Die Temperatur des Knochens wurden durch das Implantieren für wenige Sekunden um 11,3°C (Tmax 36-46°C) erhöht.

Diskussion: Diese Tierstudie belegt die Anwendungssicherheit und Biokompatibilität von BoneWelding® in der Halswirbelsäule. Temperaturerhöhungen des Knochens während des BoneWelding®- Prozesses waren geringer und kurzzeitiger als kritische Referenztemperaturen⁸ und beeinflussten die Knochenheilung nicht.

Abstract

Introduction: BoneWelding[®] is an innovative insertion method for bonding bioresorbable polymer implants to the bone. By employing ultrasonic energy, the thermoplastic polymer is moulded into the pores of the host bone forming a strong and uniform bond with the adjacent bone. The BoneWelding[®]- technology provides enhanced stability^{1,2} and reduces the duration of surgery³⁻⁵. The use of the BoneWelding[®]- technology has already replaced screwed osteosynthesis systems in the cranio- maxillofacial surgery^{6,7}. This study investigates the suitability of the BoneWelding[®] for spinal applications and the local thermal effect during insertion.

Materials and Methods: The feasibility of BoneWelding[®] in spine surgery was evaluated by inserting bioresorbable polylactide- implants (PLDLLA 70/30) into the cervical spine of seven sheep: The tested concepts consisted of implementation of a resorbable plating system (Group A), two converging polymer pins (Group B) and suture anchors (Group C). Polymer screws were used as controls. The observation period of the six sheep used in group A-C was two months. According to the ISO norm 10933-6 the samples were evaluated by macroscopical, radiographical and histological investigations for implant integration and possible adverse reactions. The *in vivo* measurement of the bone temperature (Group D) was conducted during the convergent insertion of 3,5 mm pins (Group B). The temperature measurement was carried out as a terminal experiment.

Results: The implants were perfectly integrated within the host bone. Even assessment of the cellular level revealed no signs of adverse tissue reaction. The comparison between pins and screws showed equal (Group A) and the pins favouring (Group C) results. The increase of bone temperature during the insertion was 11,3°C (Tmax 36-46°C).

Discussion: This study proves the suitability of the BoneWelding[®]- Technology for spinal applications and shows a very short term elevation of bone temperature which is considered as not critical for bone tissue healing.

1 Einleitung

BoneWelding[®], die ultraschallunterstützte Insertion bioresorbierbarer Polymerstifte in den Knochen, wird bereits erfolgreich in der humanen kraniofazialen Chirurgie eingesetzt^{6,7}. Einer der Vorzüge der BoneWelding[®]- Technologie ist die im Vergleich zu klassisch eingedrehten resorbierbaren Schrauben erhöhte biomechanische Stabilität. Diese resultiert aus dem Einschmelzen und anschließenden Erhärten des Biomaterials in die an das Bohrloch angrenzenden Hohlräume des trabekulären Knochens¹. Die so vergrößerte Kontaktfläche zwischen Knochen und Implantat ermöglicht eventuell auch einen besseren Halt von Implantaten in osteoporotischer Knochensubstanz. Ein weiterer Vorteil der BoneWelding[®]- Technologie ist der Wegfall des Gewindeschneidens, wodurch die Operationsdauer verkürzt wird^{3,9,7}. Tierstudien und klinische Anwendungen dieser Technik zeigten eine sehr gute Anwendbarkeit und Biokompatibilität. Die Anwendung dieser neuen Implantationstechnik in der Wirbelsäule wurde bis dato noch nicht getestet. Ebenso bietet die Literatur noch keine *in vivo* Messungen der Temperatur, die während des Implantierens im Knochen entsteht.

Ziel der Studie: Um die Vorzüge der BoneWelding[®]- Technologie auch in der gut durchbluteten Wirbelsäule nutzen zu können, soll diese Tierstudie die Anwendungssicherheit verschiedener Implantationskonzepte prüfen. Die Auswertung erfolgte nach den Kriterien der Biokompatibilität. Die Höhe und Dynamik der Temperaturerhöhungen des Knochens während der Implantation sollen anhand einer *in vivo* Temperaturanalyse eruiert werden.

Platten- Schrauben- Systeme werden immer häufiger zur Stabilisierung der Wirbelsäule während spinaler Fusionen verwendet¹⁰. Da diese Plattenbefestigung durch Nutzung der BoneWelding[®]- Technologie optimiert werden könnte, ist die Plattenbefestigung eine der zu prüfenden Implantationskonzepte dieser Studie. BoneWelding[®] könnte die geschraubte Plattenbefestigung in folgenden Punkten verbessern: Besonders dort, wo anatomisch bedingt nur kürzere Schrauben im Wirbelkörper positioniert werden können, erlaubt die Anwendung der BoneWelding[®]- Technologie eine bessere biomechanische Stabilität zu erreichen. Während Schrauben, die nicht rechtwinklig zur Platte eingedreht werden, abbrechen drohen, kann ein ultraschall- aktivierter Polymerstift mögliche Winkelabweichungen ohne Abbruch ausgleichen^{3,4,7}. Dieser Vorteil könnte bei schwierigen Zugängen zur Wirbelsäule von Nutzen sein. Mittels Ultraschall inserierte Stifte formen nicht nur eine feste Verbindung zwischen Implantat und Knochen, sondern verschmelzen auch mit der zu fixierenden thermoplastischen

Platte. Im Vergleich zu Platten- Schrauben- Systemen resultiert hieraus eine verbesserte Winkelstabilität⁷. Um die Anwendbarkeit der BoneWelding®- Technologie als Plattenbefestigung prüfen zu können, wurden PLDLLA- Schrauben mit ultraschall-inserierten Polymerstiften desgleichen Biomaterials verglichen. Die zur Aufnahme der Polymerstifte beziehungsweise Schrauben dienenden Löcher in der Platte hatten unterschiedliche Abstände zueinander, sodass nicht nur die Anwendbarkeit durch Vergleich der unterschiedlichen Implantationstechniken sondern auch der Einfluss der Nähe der Implantate zueinander geprüft werden konnte. Die Platten wurden am intakten Wirbelkörper fixiert, um Resultatverfälschungen bedingt durch Mikrobewegungen im Frakturspalt ausschließen zu können.

Die Form der Wirbel könnte eine stark verwinkelte Implantation von ultraschall-aktivierten Polymerstiften fordern. Ob eine konvergierende Applikation der BoneWelding®- Technologie, wie sie an der Wirbelsäule durchaus nützlich wäre, Auswirkungen auf die Knochenheilung hat, soll mit dem Implantationskonzept der Gruppe B geprüft werden. Hierbei werden zwei Polymerstifte so schräg in den Knochen eingebracht, dass sich ihre Stiftspitzen einander bis auf wenige µm annähern oder treffen. Die Knochenreaktion nahe der Stiftspitzen wurde mit der Heilung des Knochens längsseits der Stifte verglichen. Auf einen Vergleich mit Referenzschrauben konnte somit verzichtet werden. Nicht nur der Applikationswinkel sondern auch der Durchmesser der verwendeten Stifte war beachtlich. Diese Polymerstifte haben einen Durchmesser von 3,5 mm und sind die dicksten Stifte, die bislang mit Ultraschall in den Knochen eingebracht wurden. Eine nachgewiesene Verträglichkeit dieser schrägen Applikation könnte viel Spielraum für die Kreation weiterer spinaler Applikationen schaffen.

Eingeschraubte Fadenanker werden in der Wirbelsäulenchirurgie bereits eingesetzt. Beispielsweise wurde die offene Laminoplastie nach Hirabayashi durch Stabilisierung des Wirbelbogens mit Fadenankern modifiziert¹¹. BoneWelding® könnte die biomechanische Stabilität dieser Fadenanker optimieren. Denkbar wäre die Verwendung von Fadenankern zur Repositionierung von Knochenfragmenten oder Bindegewebe. Besonders dort, wo nur kurze Fadenfixatoren eingesetzt werden können, wäre die Anwendung von ultraschall- aktivierten Stiften auf Grund ihrer besseren Integrität indiziert. Besonders im spongiösen Knochen könnte mit BoneWelding® eine effiziente Fadenfixierung erreicht werden. Ein mögliches Anwendungsbeispiel wäre die Refixierung der Rückenmuskelfaszie am Dornfortsatz. Zur Überprüfung der

Anwendungssicherheit wurde die Biokompatibilität von ultraschall- inserierten Polymerstiften gleichartigen Fadenanker- Schrauben gegenüber gestellt.

Beurteilt wurde die Anwendungssicherheit der drei Implantationskonzepte durch histomorphometrische Evaluation der Breite der Knochenremodelierung entlang der Implantate. Außerdem wurde die Knochenreaktion histomorphologisch untersucht sowie das Vorkommen von Entzündungszellen semiquantitativ eruiert.

Die Temperaturanalyse wurde während des Einbringens von 3,5 mm dicken Polymerstiften gemessen. Dieser bislang dickste Durchmesser von ultraschall- inserierten Stiften wurde untersucht, weil hierbei die stärksten Temperaturerhöhungen vermutet wurden. Die Applikationsform dieser dicken Stifte wurde von Gruppe B übernommen.

2 Literaturübersicht

2.1 Biokompatibilität

Biokompatible medizinische Applikationen dürfen keinen unakzeptablen Schaden zufügen¹² und müssen vom umliegenden Gewebe und dem Körper als Ganzes akzeptiert werden¹³. Dabei dürfen sie das biologische System nicht beeinträchtigen und sollten ihre Funktionen im biologischen Milieu über einen entsprechenden Zeitraum erfüllen ohne dabei das Gewebe mit dem es in Kontakt steht zu schädigen¹⁴. Biokompatible Biomaterialien dürfen keine Entzündungsreaktion hervorrufen, keine starke Immunogenität anheim haben oder zytotoxisch sein¹⁵. Nicht nur die Biomaterialien sondern auch ihre Zerfallsprodukte während der Degradation dürfen keine von den oben genannten Eigenschaften haben¹⁶. Manche Autoren bewerten ein Biomaterial als verträglich, wenn es zu keinen klinisch relevanten Einschränkungen gekommen ist. In den kürzlich veröffentlichten Literaturübersichten von Helmus et al. und Williams et al. wird deutlich, dass diese Definitionen, wie beispielsweise ein biokompatibles Biomaterial darf keinen Schaden zufügen, nicht dem medizinischen Fortschritt gemäß ist^{12,17}. So unterstreicht Williams, dass auch die Funktion des Materials bei der Definition von Biokompatibilität berücksichtigt werden muss. Beispielsweise könne und soll ein Medikamentenfreisetzungssystem nicht chemisch und biologisch inert¹² sein. Vor diesem Hintergrund redefinierte er den Begriff Biokompatibilität als die Fähigkeit eines Biomaterials angestrebte Funktionen im Rahmen einer Gesamttherapie auszuüben ohne unerwünschte lokale oder systemische Effekte hervorzurufen. Für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten dient die ISO Norm 10993 als Richtlinie. In ihrem 6. Abschnitt werden die Rahmenbedingungen für Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantationen aufgeführt sowie mögliche Evaluationsmethoden zur Prüfung von Biokompatibilität vorgeschlagen. Nach Implantationen in den Knochen soll das Vorkommen von Entzündungszellen sowie die Bildung von fibrösen Kapseln um das Implantat und die Degradation post mortem bewertet werden. In der vorliegenden Tierstudie wurden die Richtlinien der ISO 10993-6 umgesetzt und die Untersuchungen diesen Vorschlägen entsprechend durchgeführt.

2.2 Bioresorbierbare Implantate *versus* Metallimplantate

Bioresorbierbare Implantate haben im Vergleich zu Metallimplantaten wichtige Vorteile. Bei Anwendung von Metallimplantaten ist oftmals eine Entfernung auf Grund von Implantatwanderung¹⁸⁻²³ oder gelösten Schrauben^{24,25} nötig. Besonders bei Schluckbeschwerden verursacht von Metallimplantaten in der Halswirbelsäule müssen diese in einer zweiten Operation entfernt werden²⁶. Aber auch korrosive Phänomene von Titanimplantaten mit Ablagerungen im umgebenen Gewebe²⁷ können Anlass zur Entfernung des Osteosynthesematerials geben. Da Polylaktid- Implantate durch Hydrolyse gänzlich abgebaut werden, sind Reoperationen bei Anwendung dieser nicht erforderlich^{28,29}. Neben dem finanziellen Mehraufwand einer zweiten Operation^{11,12} sollten auch die psychische Belastung durch diese bedacht werden. Die Entfernung metallener Cages hinterlassen oft große Defekte, welches zur Instabilität der Wirbelsäule führen kann^{32,33}. Auch um Operationen an benachbarten Wirbeln durchführen zu können, müssen oftmals Metallimplantate zunächst entfernt werden, welches bei resorbierbaren Implantaten entfällt¹⁸.

Ein weiterer Unterschied besteht in der Elastizität der Cages, die in die Wirbelsäule implantiert werden. Ein Missverhältnis von Metall und Wirbelkörper kann zu Kompressionen der benachbarten Wirbel beziehungsweise Zwischenwirbelräume führen. Dieses so genannte „stress shielding“ kann zu Komplikationen, wie beispielsweise dem Ausbleiben der Wirbelfusion³⁴⁻⁴⁰ führen. Die Elastizität bioresorbierbarer Cages entspricht fast der der Knochensubstanz, welches zur Folge hat, dass Implantatversagen wie Wanderung oder Cage- Absenkung hervorgerufen durch „stress shielding“ seltener auftritt^{18,41}. Ebenso wird die Resorption des Biomaterials bei gleichzeitigem Einwachsen neuer Knochensubstanz als vorteilhaft bewertet^{42,43}. Gleichzeitig ist aber zu erwähnen, dass die Verwendung bioresorbierbarer Implantate für lasttragende Indikationen ungeeignet ist. Da sowohl Last wie auch Bewegung eine beschleunigte Degradation des Polymers bewirken kann, könnte die Funktion eines lasttragenden Implantates schon verloren gehen bevor eine ausreichende Knochenstabilität erreicht ist. Die Degradationszeit von PLDLLA 70/30 passt so in das Zeitfenster der Knochenheilung, dass die kontinuierliche Übertragung der Kraft auf den neuen Knochen die Heilung stimulieren^{29,43-45} soll. Resorbierbare Implantate sind besonders für junge Patienten geeignet, da diese degradieren während Metallimplantate entfernt werden müssen, um Wachstumsstörungen zu verhindern⁴⁶.

Ein entscheidender Vorteil ist die Strahlendurchlässigkeit bioresorbierbarer Implantate. Überlagerungen und Artefakte sind damit ausgeschlossen. Der richtige Sitz des Implantates kann trotzdem durch entsprechende Marker nach der Operation überprüft werden und zudem können Veränderungen wie zum Beispiel rezidivierende Knochentumore erkannt werden, was im CT und MRI bei Verwendung metallener Implantate wesentlich schwieriger ist^{29,47,48}.

2.3 Charakteristika von PLDLLA 70/30

Poly- L/DL- Laktid 70/30 ist ein bioresorbierbares Kopolymer bestehend aus 70% Levo- Laktid und 30% D/L- Laktid. Durch die Kombination dieser beiden Anteile erhält das Milchsäure- Polymer einen amorphen Charakter und formt auch während der Degradation keine geweber reizende kristallinen Produkte⁴⁹. Durch Hydrolyse wird das Polylaktat zu den Endprodukten Kohlendioxid und Wasser abgebaut, wodurch das Risiko einer lokalen Entzündung minimalisiert wird⁵⁰. Die Degradationsdauer von PLDLLA 70/30 beträgt 18- 36 Monate^{28,44,51}. Die Optimierung der Polylaktate durch die Zusammensetzung von links- und rechtsdrehende Milchsäuren spiegelt sich auch in den klinischen Ergebnissen wider: So sind weder immunogene oder mutagene Tendenzen⁴³ noch entzündliche oder allergische Reaktionen⁵² beobachtet worden. PLDLLA 70/30 ist biokompatibel mit der Dura Mater, Nervenzellen⁵³ und Weichgewebe^{29,54}. Im Knochengewebe außerhalb der Wirbelsäule zeigen experimentelle Tierstudien am Schaf eine komplikationslose Anwendung von PLDLLA 70/30- Implantaten im Femur⁵⁴ sowie gleichgute Ergebnisse von PLDLLA 70/30- Fadenankern im Verhältnis zu Titan- Fadenanker⁵⁵. Der Einsatz von PLDLLA 70/30- Implantaten bei chirurgischen Eingriffen am menschlichen Kiefer gilt als sicher, effizient, stabil und biokompatibel⁵⁶⁻⁶⁰; wie auch die Fixation von Frakturen weiterer Gesichtsknochen⁶¹⁻⁶⁴. Mit PLDLLA 70/30- Schrauben durchgeführte Arthrodesen des humanen metatarsophalangealen Gelenkes zeigen gute bis exzellente Resultate⁶⁵.

In der Wirbelsäule von Schafen getestete Platten- Schrauben- Systeme, Abgrenzungen und Platzhalter des Biomaterials PLDLLA 70/30 werden als sicher, effektiv und biokompatibel beschrieben^{10,66-70}. Ohne ein Vorkommen von Komplikationen zeigte Lowe et al. als erster den Einsatz von bioresorbierbaren Zwischenwirbelplatzhaltern an humanen Wirbelsäulen⁷¹. Spätere Applikationen von Platten- Schrauben- Systemen oder Zwischenraumplatzhaltern desgleichen Materials zeigten erfolgreiche klinische Ergebnisse ohne Infektionen oder Komplikationen^{18,29,53,72-75}.

2.4 BoneWelding® - Technologie

BoneWelding® ist eine ultraschall- unterstützte Implantationstechnik von thermoplastischen Polymerstiften in den Knochen. Durch Ultraschallenergie wird die Oberfläche des bioresorbierbaren Polymerimplantates bei Kontakt mit dem Knochen erwärmt und dessen Viskosität herabgesetzt. Dieses ermöglicht eine Insertion in ein Bohrloch sowie die Verteilung des Polymers in die Poren des angrenzenden Knochens. Durch die Wärmeabsorption von Implantat und Gewebe erhärtet das Biomaterial Sekunden nach Ende der Ultraschalleinwirkung. Bei Anwendung dieses Implantationsvorgangs entsteht eine große Kontaktfläche zwischen Knochen und Implantat^{1,3}. Im Vergleich zu bioresorbierbaren und metallenen Schrauben bietet die BoneWelding®- Technologie eine erhöhte biomechanische Stabilität¹. Während des Implantationsprozesses passt sich das Polymer nicht nur der Knochenstruktur an, sondern verschmilzt auch mit zu fixierenden thermoplastischen Plattenimplantaten. Die so geschaffene Einheit hält größeren Scherkräften stand als Schrauben- Platten- Kombinationen^{2,7,76,77}. Bei Anwendung der BoneWelding®- Technologie kann die Operationsdauer verkürzt werden, da bei dieser Anwendung im Gegensatz zur Implantation von Schrauben kein Gewindeschneiden benötigt wird^{2-5,9,63}. Chirurgen beschreiben eine angenehme schnell erlernbare Handhabung der BoneWelding®- Technologie^{1-5,9}. Eine gute Biokompatibilität der Technologie wird ebenfalls beschrieben^{3,7,9}. Die BoneWelding®- Technologie besitzt die Zulassung für den amerikanischen (FDA) und europäischen Markt (CE zertifiziert) für die Anwendung in der kranio-maxillofazialen Chirurgie und hat dort geschraubte Osteosynthesesysteme bereits größtenteils ersetzt^{3,6,7}.

2.5 Temperaturerhöhung im Knochen

Eine Erhöhung der Temperatur im Knochengewebe ist eine potentielle Verletzungs- und Nekrosegefahr. Wird die Knochentemperatur für einen Zeitraum von einer Minute auf 47°C erhöht, ist eine vermehrte Knochenresorption die Folge⁷⁸. Für eine 30 Sekunden andauernde Temperaturerhöhung variieren die Angaben der schädigenden Temperaturen von 50-55°C: Während Edelman et al. keine Veränderungen im Knochen bei 55°C beobachtet, beschreibt O'Connell-Rodwell et al. eine Schädigung der Knochenstruktur ab 53,2°C^{79,80}. Laut Lundskog et al. kann eine zelluläre Nekrose schon durch eine 30 Sekunden lange Einwirkung von 50°C Wärme bedingt sein⁸¹. Eine Temperaturerhöhung des Knochens auf 60°C für eine Sekunde soll keine Nekrose verursachen⁷⁹, während eine Knochentemperatur von 70°C sofort einen Zelltod

hervorruft^{82,83}. Die Kollagenstrukturen des Knochens verlieren ihre Funktionalität nach einer zehn minütigen Einwirkung von 48°C Wärme⁸⁴. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die Stützfunktion des Knochens von der Matrix getragen wird. Ihre anorganischen Knochenbestandteile machen 2/3 der Knochensubstanz aus. Das andere 1/3 der Knochensubstanz wird von Kollagenfasern und glykosaminreicher Grundsubstanz gebildet⁸⁵. Der zelluläre Anteil der Knochensubstanz ist vergleichsweise gering – eine wichtige Tatsache, die bei der Diskussion von temperaturbedingten Zellbeziehungsweise Gewebnekrosen berücksichtigt werden sollte. Die Stützfunktion eines Knochens geht bei Zellnekrosen nicht verloren.

Zur Fixation von Implantaten im Knochen müssen in den meisten Fällen Löcher in den Knochen gebohrt werden. Durch den Bohrvorgang steigt die Knochentemperatur 0,5 mm neben dem Loch auf 89°C – 185°C⁸⁶⁻⁸⁹. Bei der oben angegebenen Temperaturmessung von 89°C wurde während der Bohrung ein Kühlsystem eingesetzt. Matthews et al. fand heraus, dass die Knochentemperatur durch ein Bohren ohne Kühlung auf 100°C ansteigt, während bei Anwendung von manueller Kühlung die Knochentemperatur nur 50°C beträgt.

2.6 Besonderheiten der Knochenheilung

Im Rahmen bindegewebiger Reparationsvorgänge nimmt die Knochenheilung trotz vieler Parallelen eine Sonderstellung ein. So wird die gängige Einteilung der Wundheilung in eine inflammatorische, proliferative und reparative Phase für die knöcherne Heilung als unzulänglich beschrieben und stattdessen eine Unterteilung der Knochenheilung in sieben Abschnitte vorgeschlagen⁹⁰. Besonders am Knochen ist, dass ein Knochenumbau auch im physiologischen Zustand laufend stattfindet. Hierdurch kann sich die Funktion des Knochens veränderten Belastungen anpassen⁹¹. Durch amöboide Einwanderung osteogener Stammzellen periostaler und endostaler Herkunft ist eine Heilung im Sinne der Restitution ad integrum möglich. Die Mitoserate dieser Stammzellen wird makrophagenvermittelt stimuliert. Neben dem Wunddebridement ist die Stimulation der Angiogenese durch Sekretion entsprechender Faktoren eine weitere wichtige Aufgabe der Makrophagen⁹⁰. Das Vorkommen von Makrophagen im Knochen ist dementsprechend differenzierter zu beurteilen.

3 Material und Methoden

3.1 Biomaterialien und Implantate

In dieser Studie wird ein bioresorbierbares Ko- Polymer aus L- Laktid und DL- Laktid verwendet. Diese Polylaktid- Säure (PLA) besteht zu 70% aus linksdrehender und zu 30% aus dem Racemat der Milchsäure. (Resomer LR 708, Böhlinger Ingelheim, Deutschland). Folgende aus diesem Biomaterial bestehende Implantate kommen zum Einsatz (vgl. Abb. 1).

Schrauben/Stift- Plattenbefestigung (Gruppe A):

Dreiecks- Platte: Die Dreiloch- Dreiecks- Platte hat eine Länge von 19,5 mm, ist 2,0 mm dick und 12,5 mm breit. Apikal befindet sich ein Loch und basal zwei Löcher, die je einen Durchmesser von 3,2 mm haben. Die Distanz zwischen den Mittelpunkten der basal gelegenen Löcher beträgt 5,5 mm. Um diese beiden Löcher befinden sich je vier 0,5 mm große Bohrungen, die in einem 90°C Winkel zueinander angeordnet sind. In der Mitte zwischen den zwei 3,2 mm großen Löchern treffen sich zwei Bohrungen in einem Punkt. An den beiden langen Seiten des Dreiecks sind etwas proximal der Mitte 3/8- kreisförmige Einkerbungen in den Plattenrand eingearbeitet. An diesen Stellen können Halterungen die Platte greifen. Die 0,5 mm großen Bohrungen dienen zur Aufnahme von Thermosensoren. Mit PLA- Schrauben oder PLA- Stiften, geführt durch die drei 3,2 mm großen Löcher wird die Platte ventral am Halswirbelkörper fixiert. Durch die Position der Löcher in der Platte ergibt sich eine parallele Anordnung von zwei PLA- Stiften beziehungsweise PLA- Schrauben und einen einzeln stehenden PLA- Stift respektive PLA- Schraube im Knochen.

3,0 mm Polymerstifte: Die Polymerstifte, welche durch die Löcher der Dreiecks-Platte in den Wirbelkörper implantiert werden, sind konisch endende Zylinder, deren Spitze Einkerbungen aufweist. Der konische Teil des Stiftes beträgt 3,0 mm der Gesamtlänge. Die distalen 10,0 mm des Stiftes haben vor Implantation einen Durchmesser von 3,0 mm. Darauf folgen weitere 15,0 mm des PLA- Stiftes mit einem Durchmesser von 3,5 mm. 10,0 mm von der Spitze entfernt und 2,0 mm proximal des Absatzes wird der Stift zur Orientierung der Implantationstiefe mit einem Farbstift markiert. Somit werden die distalen 10,0 mm des Polymerstiftes im Bohrloch versenkt und die weiteren 2,0 mm verschmelzen mit der 2,0 mm dicken Platte. Der Durchmesser und die Materialmenge des Polymerstiftes sind so dimensioniert, dass seine zentripetale Ausdehnung nach der Ultraschallimplantation derjenigen der Schraube bestmöglich gleicht.

3,2 mm Schraube: Die größere der beiden Schraubenarten dient wie der 3,0 mm Polymerstift zur Fixierung der Dreiecksplatte am Knochen. Sie hat einen gleich bleibenden Außendurchmesser von 3,2 mm. Ihre Länge beträgt 12,0 mm. Der Schraubenkopf hat eine sechskantige Aussparung zur Aufnahme eines hexagonalen Schraubendrehers.

Konvergierende Implantation (Gruppe B):

3,5 mm Polymerstift: Der zweite Typ PLA- Stift hat durchgehend einen Durchmesser von 3,5 mm; gleicht aber ansonsten dem erstbeschriebenen PLA- Stift. Auch dieser bekommt eine Markierung 10,0 mm von der konischen Spitze entfernt. Diese 10,0 mm des PLA- Stiftes werden in ein Bohrloch eingebracht. Der restliche Bereich des Stiftes dient der Aufnahme in das Ultraschallgerät und wird nach der Implantation abgetrennt.

Fadenanker (Gruppe C):

Fadenanker- Polymerstift: Der dritte PLA- Stift ist auch von zylindrischer Form, hat einen Durchmesser von 1,6 mm und ist 7,0 mm lang. Der Stift verjüngt sich zur Spitze hin, deren Durchmesser 1,0 mm beträgt. Der Kopf des Polymerstiftes hat dorsal ein 0,5 mm großes Loch, womit der Stift auf einen Dorn des Ultraschallgerätes gesteckt wird. Der Durchmesser des Stiftkopfes beträgt 3,0 mm und nimmt 1,0 mm der Gesamtlänge des Stiftes ein. Die restlichen 6,0 mm des PLA- Stiftes sind in 6 Quader aufgeteilt, die zueinander versetzt angeordnet sind. Der unterste Quader hat eine spitze Einkerbung, durch die vor dem Einbringen des Polymerstiftes ein Faden gelegt wird.

Fadenanker- Schraube: Die kleinere der beiden Schrauben hat fast identische Maße mit dem kleinsten Polymerstift: Sie ist 7,0 mm lang und hat einen Durchmesser von 1,6 mm, der sich zur Schraubenspitze hin gleichmäßig auf 1,0 mm verringert. Der Schraubenkopf hat einen Durchmesser von 3,2 mm und nimmt 1,0 mm der Gesamtlänge ein.

3.2 Ultraschallgeräte

Um die Stifte in die vorgesehenen Bohrlöcher implantieren zu können, werden folgende Ultraschallgeräte verwendet: Für die beiden größeren Polymerstifte (Durchmesser 3,0 mm und 3,5 mm) wird ein Ultraschallgerät benützt, welches mit einer Arbeitsfrequenz von 20 kHz und einer maximalen Energie von 150 Watt arbeitet (Branson „LPe“, Branson Ultrasonics SA, Carouge, Schweiz). Der PLA- Stift mit einem Durchmesser von 1,6 mm wird mit dem Sonic Welder Rx (KLS Martin, Tuttlingen, Deutschland) in den Knochen eingebracht. Dieses Gerät hat eine Betriebsfrequenz von 29.5 kHz und arbeitet eingestellt auf Leistungsstufe 2 mit 20 Watt. Beim Implantieren der

Polymerstifte übertragen die Ultraschallgeräte ihre Schallenergie so auf die Implantate, dass diese zu schwingen beginnen. An der Kontaktstelle von Stift und Knochen wird die Polymeroberfläche weich, und der PLA- Stift schmilzt in das Bohrloch hinein. Einige Sekunden nach dem Einbringen in das Bohrloch erhärtet das Biomaterial wieder (vgl. Abb. 2).

3.3 Aufbau der Studie

In dieser experimentellen Studie wurden insgesamt sieben Schafe (sechs Braunköpfige Fleischschafe und ein Weißes Alpenschaf) verwendet. Die Versuchsschafe waren im Mittel 87,5 kg (63 – 103 kg) schwer und 2,8 Jahre (1,5 – 3,5 Jahre) alt. Der Beobachtungszeitraum der sechs Braunköpfigen Fleischschafe betrug zwei Monate. Das weiße Alpenschaf wurde im Anschluss an die Temperaturmessungen noch während der Narkose euthanasiert. Der Tierversuch erfolgte nach den gesetzlichen Bestimmungen des schweizerischen Tierschutzgesetzes und wurde von dem kantonalen Veterinäramt bewilligt (Bewilligungsnummer: 137/2006). Die Gruppeneinteilung dieser Studie orientiert sich an den drei zu prüfenden Implantationskonzepten. Gegebenenfalls wurde innerhalb einer Gruppe nach Implantatformen und ihrer Implantationstechnik sowie nach der Anordnung dieser zueinander unterschieden. (vgl. Abb. 3):

Plattenbefestigung (Gruppe A): Die Anwendbarkeit der BoneWelding®- Technologie zur Plattenbefestigung wird mit Gruppe A überprüft. Hierzu werden Dreiloch-Dreiecks- Platten mit PLA- Stiften oder PLA- Schrauben am Halswirbelkörper fixiert. Stifte beziehungsweise Schrauben wurden entweder im Abstand von 3,0 mm zueinander in den Knochen implantiert (Duo- Implantate) oder einzeln an der Plattenspitze inseriert (Mono- Implantate). Für die Vergleichbarkeit aller Implantationsmöglichkeiten zueinander wurde Gruppe A in folgende Untergruppen unterteilt:

Duo- Implantate:	A1	Duo- Stift (BoneWelding®- Technologie)
	A2	Duo- Schraube
Mono- Implantate:	A3	Mono- Stift (BoneWelding®- Technologie)
	A4	Mono- Schraube

Konvergierende Implantation (Gruppe B): Gruppe B repräsentiert die konvergierende Implantation dicker Polymerstifte (ø 3,5 mm). Hierbei werden Stiftpaare mit Hilfe der BoneWelding®- Technologie so schräg in den Halswirbel implantiert, dass sich ihre Spitzen bis auf wenige µm einander annähern. Die Morphologie des Knochens in dem Bereich doppelter Belastung wurde mit der Knochenreaktion entlang der Stifte

Material und Methoden

verglichen. Auf die Implantation von Referenzschrauben konnte somit verzichtet werden. Pro Halswirbel wurden zwei Paare implantiert.

Fadenanker (Gruppe C): Die Applikation von Fadenankern ist das dritte Implantationskonzept dieser Studie und wurde mit Gruppe C getestet. Je zwei Fadenanker wurden kaudal von zwei Stiftpaaren der Gruppe B in den dritten und vierten Halswirbel implantiert. Hierbei wurden Fäden mit einem ultraschall-aktivierten PLA-Stift (ø 1,6 mm) (Untergruppe C1) beziehungsweise mit einer PLA-Referenzschraube (Untergruppe C2) im Knochen fixiert.

Temperaturmessung (Gruppe D): Für die *in vivo* Temperaturmessungen des Knochens während der Implantation von acht 3,5 mm PLA-Stiften (Gruppe B) wurde im Rahmen eines Akutversuches nur ein Schaf verwendet, da für die wissenschaftliche Aussagekraft eine ausreichende Probenanzahl in einem Tier vereint werden konnte.

Aus diesen verschiedenen Implantatformen, Anordnungen und Implantationstechniken resultiert folgende Gruppeneinteilung:

Tab. 3.1: Gruppeneinteilung

Gruppe	Untergruppe	Implantat *	Implantat- Anordnung	Implantat- Anzahl	Schaf
A Platten- befestigung: Dreiecksplatte mit <ul style="list-style-type: none"> • PLA- Stiften • PLA- Schrauben 	A1 Duo Stift	PLA- Stift	2 Stifte parallel durch Dreiecksplatte	12	2236 2237 2238
	A2 Duo Schraube	PLA- Schraube	2 Schrauben parallel durch Dreiecksplatte	12	2236 2237 2238
	A3 Mono Stift	PLA- Stift	1 Stift einzeln durch Dreiecksplatte	6	2236 2237 2238
	A4 Mono Schraube	PLA- Schraube	1 Schraube einzeln durch Dreiecksplatte	6	2236 2237 2238
B Konvergierende Stiftpaare		PLA- Stift Ø 3,5 mm	2 Stifte konvergierend	24	2239 2240 2241
C Fadenanker	C1 Fadenanker Stift	PLA- Stift Ø1,6 mm	1 Stift einzeln mit Faden	6	2239 2240 2241
	C2 Fadenanker Schraube	PLA- Schraube Ø1,6 mm	1 Schraube einzeln mit Faden	6	2239 2240 2241
D Temperatur- messung		PLA- Stift Ø 3,5 mm	2 Stifte konvergierend	8	2242

* Stifte wurden mit Hilfe der BoneWelding®- Technologie in den Knochen eingebracht;
Schrauben wurden nach dem Gewindeschneiden manuell in das Bohrloch eingedreht

3.4 Schafmanagement

Alle Schafe wurden einer Ankaufuntersuchung unterzogen oder entstammen der eigenen Aufzucht. Eine antiparasitäre Behandlung wurde bei Ankauf und danach alle drei Monate mit Netobimin (Hapadex[®] ad us. vet., orale Suspension 5%, 20 mg/kg KGW p.o., Essex Tierarznei, Provet AG, Lyssach, Germany) und Ivermectin (Ivomec[®] 10mg/5kg KGW s.c., Biokema, Lausanne) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Tiere mit Ovilis[®], (Heptavac P, Intervet, Veterinaria AG, Zürich) zur Vorbeugung von Clostridien- und Pasteurelleninfektion geimpft. Zusätzlich wurde den Schafen bei Ankauf mit einem Vacutainer System (Vacuette[®], Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster, Österreich) Blut entnommen, um den Maedi/Visna Status im Virologischen Institut des Tierspitals der Universität Bern serologisch bestimmen zu lassen und erkrankte Tiere gegebenenfalls auszusortieren. Um tragende Tiere von der Studie auszuschließen, wurde bei Ankauf und zwei Wochen vor der Operation eine Trächtigkeitsuntersuchung mittels Ultraschall („Esaote Pie Medical, Tringa Linear“; Esaote Europe B.V., Maastricht, Niederlanden) durchgeführt. Die Schafe blieben bis zwei Wochen vor dem Operationstermin mit der Bestandsherde in einem großen Stall mit Weideauslauf. Die Tiere des Bestandes wurden zweimal jährlich (Frühjahr und Herbst) geschoren und alle sechs Wochen einer gründlichen Klauenpflege unterzogen, wobei gleichzeitig der Gesundheitsstatus der Tiere überprüft wurde.

3.5 Operation

3.5.1 Präoperative Vorbereitung

Zwei Wochen vor dem Operationstermin wurden die für den Versuch ausgewählten Tiere zur Eingewöhnung in den Stallungen des Tierspitals untergebracht. Hier wurden eine gründliche allgemeine Untersuchung und eine Trächtigkeitsuntersuchung durchgeführt. Drei Tage vor der Operation (OP) wurde den Schafen nochmals Blut entnommen, um es hämatologisch und blutchemisch analysieren zu lassen. Sofern die Untersuchungsergebnisse die Gesundheit des Schafes bestätigten, wurden die Tiere gewogen, im ventralen Halsbereich und am Oberarm geschoren und bei freiem Zugang zur Wassertränke 24 Stunden vor der OP gehungert.

Am Operationstag wurden die Schafe nach einer präanästhetischen Untersuchung mit Xylazin (Rompun[®]; 0,1mg/kg KGW i.m.; Bayer, Vertrieb Provet AG, Uznach, Schweiz) und Buprenorphin (0,01 mg/kg; i.m.; Temgesic[®]; Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) sedativ und analgetisch prämediziert. 35 Minuten später wurden die sedierten

Schafe in den Operationsraum gebracht und ein Venenkatheter (Surflo IV Catheter, 18G, Terumo Medical Corporation) in die V. cephalica eingebracht, der mit einem IN Stopper (Braun Melsungen, Deutschland) verschlossen wurde. Hierfür wurde der entsprechende Hautbereich gegebenenfalls nochmals nachgeschoren und aseptisch mit Hibiscrub®- Seife, Alkohol (70%) und Hibitane® - Tinktur (SSL Healthcare Schweiz AG, Reinach, Schweiz) vorbereitet. Im Anschluss erhielten die Schafe eine präoperative antibiotische und antiphlogistische Medikation bestehend aus Benzylpenicillin (30000 I.U./kg KGW i.v., Penicillin „Grünthal 10 Mega“; Grünthal GmbH, Aachen, Deutschland), Gentamicin (6 mg/kg KGW; i.v., Vetagent®, Intervet, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) und Carprofen (4 mg/kg KGW; Rimadyl®, Pfizer, Vertrieb Dr. Gräub AG, Bern, Schweiz) intravenös verabreicht. Zur Tetanusprophylaxe wurde ein entsprechendes Serum (Tetanus- Serum Intervet ad us. vet®, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) subkutan injiziert.

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch eine intravenöse Applikation von Ketamin (2mg/kg KGW, i.v., Narketan®, Vetoquinol AG, Belp- Bern, Schweiz) kombiniert mit Diazepam (0,1 mg/kg KGW, i.v.; Valium®; Rode Pharma AG, Reinach, Schweiz). Falls erforderlich wurde dieses Narkotikum mit Propofol (Propofol®- Lipuro, 2-4 mg/kg KGW, i.v., 1% Glasampullen von B. Braun, Melsungen AG) ergänzt. Die Intubation des abgelegten Tieres erfolgte mit einem Endotrachealtubus der Größe 10-12 mm. Zur Erhaltung der Narkose während der Operation wurde eine Inhalationssnarkose mit 1-1,5 % Isofluran (Florene®, Abbot AGA, Baar, Schweiz) kombiniert mit 1000 ml einer Ringer- Laktat- Dauertropfinfusion (26 mcg/kg/h, i.v.), die 0,6 ml Ketamin (0,6 mcg/kg/h, i.v.; Narketan®, Vetoquinol AG, Belp- Bern, Schweiz) und 7,0 ml Lidocain (50 mcg/kg/h, i.v.; Lidocain Streuli 2%; Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) enthielt. Auf dem Operationstisch wurde das Schaf in Rückenlage mit überstrecktem Kopf-Halsbereich gebracht. Die Vorderbeine wurden zur Bauchwand gezogen und ausgebunden. Das Operationsfeld wurde mit Hibiscrub®- Seife, Alkohol (70%) und Hibitane®- Tinktur (SSL Healthcare Schweiz AG, Reinach, Schweiz) aseptisch vorbereitet.

3. 5. 2 Chirurgisches Vorgehen

Zugang: Eine ca. 20 cm lange Hautinzision wurde mit einem Skalpell in der Medianen des ventralen Halsbereichs zwischen dem 2. und 5. Halswirbel gesetzt. Danach wurde das subkutane Fettgewebe mit Hilfe eines Elektroauters (Berchtold Elektrotom 80, Vertrieb Hausmann, St. Gallen, Schweiz) durchtrennt. Um ein trockenes Operationsgebiet beizubehalten, wurden Blutungen kleinerer Gefäße mit dem Elektroauter gestillt und austretendes Blut abgesaugt. Die Mm. sternohyoidei wurden mit einer Metzenbaumschere stumpf voneinander getrennt. Um die Trachea und den Ösophagus auf die linke Seite der Halswirbelsäule mobilisieren zu können, wurden sie mit Hilfe einer Metzenbaumschere stumpf vom umliegenden Gewebe lospräpariert. Hierbei musste darauf geachtet werden, den Truncus vagosympathicus, die A. carotis communis, den N. laryngeus recurrens und den Truncus trachealis nicht zu verletzen. Mit Hilfe von Hohmann- Hebeln und Wundhaken wurden Luft- und Speiseröhre zusammen mit den Muskeln aus dem Operationsfeld gehalten. Durch stumpfe Präparation mit einem Periostelevator wurden die Ventralseiten der dritten und vierten Halswirbel von anhaftender Muskulatur befreit und das Periost an den Implantationsstellen entfernt.

Implantation: Auf den freiliegenden Knochen wurden die den unterschiedlichen Implantaten zugehörigen Bohrlehren aufgelegt. Die zur Implantation benötigten Instrumente sind größtenteils selbst angefertigt worden (vgl. Abb. 4).

Plattenbefestigung mit PLA- Stiften (Abb. 4a): Zur Fixation der Dreiecks- Platte mit PLA- Stiften wurde zunächst eine entsprechende Plattenbohrlehre auf die Ventralseite des dritten Halswirbelkörpers linksseitig der Crista ventralis aufgesetzt. Die drei Löcher in der Plattenbohrlehre haben die gleichen Abstände zueinander wie die Löcher in der zu fixierenden Platte. Auf eines der drei Löcher der Plattenbohrlehre wurde eine Gewebeschutzhülse gesteckt, durch die mit einem 2,5 mm dicken Bohrer mit Tiefenanschlag ein 10,0 mm tiefes Loch in den Halswirbel gebohrt wurde. Nach der Bohrung des ersten Loches wurde ein Metallstift durch die Bohrlehre in das Loch gesteckt, damit diese in Position blieb. Nachdem Loch Nr. 2 und 3 in gleicher Art und Weise gebohrt worden waren, konnte die Bohrlehre entfernt und die Kortex mit einem 3,2 mm dicken Bohrer 2,0 mm tief eröffnet werden. Sinn der Schaffung dieses Stufenbohrlochs war die Verlagerung des Hauptschmelzpunktes des Polymerstiftes vom kortikalen in den spongiösen Knochen. Die zu implantierende Platte wurde mit Hilfe eines speziellen Plattenhalters auf den Knochen platziert. Um die Platte den Löchern

entsprechend positionieren zu können, wurden passende Metallstifte durch die Platte in die vorgebohrten Löcher eingebracht. Bevor der Polymerstift eingebracht werden konnte, wurde 10,0 und 12,0 mm von der Stiftspitze entfernt mit einem Farbstift eine Markierung gezogen. Diese diente zur Orientierung der Implantationstiefe. Mit einem Ultraschallgerät (Branson „LPe“, Branson Ultrasonics SA, Carouge, Schweiz) wurden die drei Polymerstifte in die Bohrlöcher eingebracht. Anschließend wurden die Enden der Stifte, die der Aufnahme in das Ultraschallgerätes dienten, mit einem Seitenschneider so gekürzt, dass diese ca. 2,0 mm über die PLA- Platte hinausragten. Der gleiche Vorgang wurde auf der linken Seite des 4. Halswirbels wiederholt.

Plattenbefestigung mit PLA- Schrauben (Abb. 4b): Rechtsseitig der Crista ventralis des 3. und 4. Halswirbels wurden die gleichen Dreiecks-Platten mit PLA- Schrauben am Wirbelknochen fixiert. Hierzu wurde die Plattenbohrlehre und eine der Dicke des Bohrers entsprechende Gewebeschutzhülse verwendet. Mit einem 2,7 mm dicken Bohrer mit Tiefenanschlag wurden drei 10,0 mm tiefe Löcher in den Knochen gebohrt. Auch hierbei wurden Positionierstifte verwendet, um die Löcher im richtigen Abstand zueinander anzuordnen. Danach konnte die Bohrlehre entfernt und die drei Löcher mit einem 3,2 mm dicken Gewindeschneider bearbeitet werden. Anschließend wurde die Platte auf dem Knochen mit entsprechenden Positionierstiften festgemacht und mit PLA- Schrauben am Knochen fixiert.

Konvergierende Implantation (Abb. 4c & 4d): Den Schafen 2239-2241 wurden in den dritten und vierten Halswirbel je vier 3,5 mm dicke PLA- Stifte implantiert. Dabei wurden zwei PLA- Stifte durch eine Bohrlehre so zueinander angeordnet, dass ihre Achsen konvergieren. Bei diesem Operationsablauf wurde nach Freipräparation des dritten und vierten Halswirbels eine Bohrlehre für zwei 3,5 mm dicke PLA- Stifte so auf die Ventralseite des 3. Halswirbels gesetzt, dass sich ein Polymerstift jeweils auf der anderen Seite der Crista ventralis befand. Die Bohrlehre war so konstruiert, dass die Bohrlöcher im Winkel von 70 ° zueinander standen und sich in der Knochentiefe bis auf 1 mm einander annäherten beziehungsweise trafen. Um einer Schädigung des Discus intervertebralis vorzubeugen, wurde die Bohrlehre 5,0 mm vom kranialen Wirbelrand entfernt aufgesetzt. Danach wurde mit einem 2,7 mm dicken Bohrer mit Tiefenanschlag das erste der beiden Löcher 6,5 mm tief gebohrt. Anschließend wurde die Bohrlehre mit einem Positionierstift an gleicher Stelle gehalten, um bei der Bohrung des zweiten Loches die Parallelität der Stifte zueinander zu gewährleisten. Mit dem gleichen Verfahren wurden entsprechende Bohrungen ca. 2 cm weiter kaudal durchgeführt und

anschließend die Kortex mit einem 3,5 mm dicken Bohrer 2,0 mm tief eröffnet. Die Dimensionen der Bohrlöcher sollte eine vermehrte Schmelze an den Stiftspitzen bewirken. Das Einbringen der vier PLA- Stifte erfolgte analog zum Implantationsvorgang der 3,0 mm PLA- Stifte. Ebenso wurden die Polymerstifte mit einem Seitenschneider gekürzt, sodass sie den Knochen um 2,0 mm überragten.

Fadenanker (Abb. 4e & 4f): Kaudal von den vier 3,5 mm Polystiften wurden pro Wirbel je ein Fadenanker- Polymerstift und eine Fadenanker- Schraube in den Knochen eingebracht. Der Fadenanker- Stift auf der linken Seite des Wirbelkörpers und die Fadenanker- Schraube auf der rechten Seite der Crista ventralis. Dem Schaf 2240 wurde der Fadenanker-Stift rechts und die Anker- Schraube links implantiert. Hierzu wurden zunächst mit einem 1,3 mm dicken Bohrer an den jeweiligen Lokalisationen Löcher vorgebohrt.

Fadenanker- Polymerstift: Nach Bohrung des Loches wurde die Kortex mit einem 1,6 mm dicken Bohrer eröffnet. Nachdem der Fadenanker- Polymerstift auf das Ultraschallgerät (Sonic Welder Rx; KLS Martin, Tuttlingen, Deutschland) aufgesteckt war, wurde ein Faden (Polyglactin, Vicryl[®], CT- 2 plus, V333; Johnson & Johnson Intl., Brüssel, Belgien) durch die Einkerbung an seiner Spitze gelegt und anschließend mit dem PLA- Stift in den Knochen eingebracht. Danach wurde der Faden mit einer Schere gekürzt und überschüssiges PLA- Material seitlich des Stiftkopfes mit einem Skalpell entfernt.

Fadenanker- Schraube: Bevor die Schraube zusammen mit dem Faden in den Knochen eingeschraubt werden konnte, musste das Bohrloch mit einem 1,6 mm dicken Gewindeschneider bearbeitet werden. Nach Implantation musste der Faden entsprechend gekürzt werden.

Wundverschluss: Nach erfolgter Fixation der Implantate und Reposition der mobilisierten Strukturen wurden die Mm. sternohyoidei fortlaufend mit einem resorbierbaren Nahtmaterial (Polyglactin; Vicryl[®] 2/0; Johnson & Johnson Intl., Brüssel, Belgien) aneinander adaptiert. Darauf folgte eine fortlaufende Subkutannaht mit Vicryl[®] 2/0. Die Hautränder wurde mit metallenen Staples (Davis + Geck Appose ULC[®]; Vertrieb B. Braun Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) adaptiert.

3. 5. 3 Postoperatives Management

Noch während der Narkose ist eine ventrodorsale Röntgenaufnahme (mobiles Röntgengerät; KV: 74; 2,5 mAs) der Halswirbelsäule angefertigt worden. Anhand dieser Aufnahmen konnte die korrekte Lokalisation der Bohrungen und mögliche Fissuren im Knochen ermittelt werden. Die operierten Schafe wurden mit projektbezogenen Ohrmarken und einem Mikrochip (RID[®]RF- Identification Technology, Data Mars AG, Lugano, Schweiz) markiert. Zur intravenösen Applikation der postoperativen Medikamente wurde ein Venenverweilkatheter (Vygonüle S[®] G14; Vygon GmbH; Aachen, Deutschland) nach aseptischer Vorbereitung (s.o.) in die V. jugularis platziert und mit einem IN-Stopper (Braun Melsungen AG, Deutschland) kombiniert. Der Katheter, der in die V. cephalica gelegt wurde, musste entfernt werden, da er bei Bewegung des Schafes nicht in gewünschter Position geblieben wäre. Nachdem die Schafe vom Operationstisch gehoben und auf einen Wagen platziert worden waren, wurden sie nach Wiedererlangen ihres Schluckreflexes extubiert und in sternaler Lage in eine nahe gelegene mit frischer Späne eingestreuten Box gefahren. Den Kopf auf einem sauberen Tuch gebettet, wurden sie bis zum Aufstehen auf der Brust gelagert. Die bereits vor der Operation begonnene antibakterielle und antiphlogistische Behandlung (s.o.) wurde vier Tage lang fortgeführt. Durch weitere zweimalige Gaben von Buprenorphin (0,01 mg/kg; i.m.; Temgesic[®]; Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) im Abstand von vier Stunden, wurde die vor Operation begonnene Analgesie aufrechterhalten. Bei Bedarf bekamen die Schafe auch eine vierte Injektion dieses starken Schmerzmittels. Während der ersten Woche nach dem Operationstag wurden die Schafe in dreier Gruppen separat gehalten und täglich klinisch untersucht. Besonders wurde auf ein Auftreten neurologischer Ausfälle geachtet. Routinemäßig wurden die Metallklammern am 10. Tag post operationem entfernt. Anschließend wurden die Schafe bis kurz vor dem Schlachttermin in den Herdenstall mit Weidegang untergebracht, in dem sie schon vor der Operation aufgestellt waren.

3. 6 Gewinnung und Aufbereitung der Proben

Nach einer zweimonatigen Beobachtungszeit wurden die Schafe geschlachtet und ihnen die Halswirbelsäule entnommen. Die Implantationsstellen wurden makroskopisch auf Entzündungszeichen und andere Veränderungen untersucht, photographisch (Digital-Foto Sony[®] DSC-R1, Sony Corporation) dokumentiert und qualitativ bewertet. Anschließend wurde die Halswirbelsäule im ventrodorsalen und laterolateralen

Strahlengang geröntgt (55 kV, 5 sec, 3 mA; Faxitron X-Ray Systems; Hewlett Packard, Mc Minnville Division, Oregon, USA). Mit einer Bandsäge (Kolbe Maschinentechnik GmbH, Elchingen, Deutschland) wurden die Implantate und ihr angrenzendes Knochengewebe aus dem Knochen gesägt. Mit speziell gefertigten Halterungen wurden die so gewonnenen Knochenblöcke in ein Minitom (Minitom Präzisionstrennmaschine, Strues A/S, Ballerup, Dänemark) eingespannt, um die Kanten parallel zum Verlauf der Implantate zu sägen. Zur Detektion von Sklerose und Osteolyse wurde von diesen zugesägten Knochenblöcke Makroradiographien im ventrodorsalen und laterolateralen (Gruppe A) beziehungsweise ventrodorsalen und anteriorposterioren (Gruppe B und C) Strahlengang angefertigt (35 kV, 9 sec, 3 mA; Faxitron X-Ray Systems; Hewlett Packard, Mc Minnville Division, Oregon, USA). Zur Konservierung der Proben wurden diese sieben Tage lang in 4%igem gepufferten Formalin aufbewahrt. Anschließend folgte eine Weiterbehandlung der Proben für eine histologische Untersuchung am nicht dekalzifizierten Knochen: Nach Auswaschen des Formalins mit entionisiertem Wasser wurden die Proben durch Durchlaufen einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert:

- 3 x 30 Minuten in 50 % Ethanol
- 2 x 12 Stunden in 70% und 80% Ethanol
- 1 x 12 Stunden in 90% und 96% Ethanol
- 3 x 12 Stunden in 100% Ethanol

Zur Entfettung lagerten die Knochenblöcke vier Tage unter Vakuum in Xylol bevor sie eine Woche lang bei 4°C mit Methylmetacrylat vakuuminfiltriert wurden. Anschließend wurden die Knochenblöcke so in Methylmetacrylat luftdicht eingebettet, dass ihre Implantate in einer gemeinsamen Ebene lagen. Die Herstellung des Metacrylats wurde nach vorgegebenem Schema durchgeführt: Methacrylacid-methylester (Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz), Dibutylphthalat (Merck-Schuchardt® OHG, Hohenbrunn, Deutschland) und Perkadox 16 (Dr. Grogg Chemie AG, Stetten, Schweiz) wurden im Verhältnis 89,5:10:0,5 gemischt und 15 Minuten lang mit einem Magnetrührer homogenisiert. Nach Aushärtung der Histoblöcke wurde ihnen zur Halterung einer Innenlochsäge (Leica® SP1600, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) passende Plastikrahmen mit Technovit (Historesinplastikkleber, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) aufgeklebt, jede Probe eindeutig beschriftet und den Teflonformen entnommen.

Dick- und Dünnschnitte der Gruppe A (vgl. Abb. 7): Die Proben der Gruppe A (Plattenbefestigung mit PLA- Stiften oder PLA- Schrauben) wurden in drei

verschiedenen Ebenen geschnitten: Zuerst wurde ein Längsschnitt durch die zwei basal liegenden Stifte/Schrauben; anschließend ein Querschnitt durch die restliche Hälfte der Duo- Stifte/Schrauben und dem Mono- Stift/Schraube angefertigt und zuletzt wurde der proximale Teil des Mono- Stiftes/Schraube längs geschnitten: Mit einer Präzisionsinnenlochsäge (Leica® SP1600, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) wurden 400 µm dicke Dickschnitte der beiden parallel liegenden Polymerstifte/Schrauben aus der Probe gesägt. Der übrige abgesägte Teil dieser Probe wurde anschließend mit Technovit plan auf einen Plastikrahmen geklebt, um von dieser Hälfte der längs geschnittenen Stifte beziehungsweise Schrauben 5 µm starke Dünnschnitte mit einem Hartschnittmikrotom (Leica® RM2155; Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) zu schneiden. Der in die Säge eingespannte Probenblock wurde mit einem weiteren Schnitt der Innenlochsäge vom aufgeklebten Plastikrahmen getrennt und mit Hilfe einer Spezialhalterung mit dem Minitom im 90° Winkel zur vorherigen Schnittebene plan gesägt. Nach Einbettung in Methylmetacrylat konnten transversale Dickschnitte durch die Stifte und Schrauben 4,0 mm von der Knochenoberfläche entfernt angefertigt werden. Während der untere Teil des Probenblockes für die Herstellung von Dünnschnitten verwendet wurde, konnten die oberen 4,0 mm der Probe erneut im 90° Winkel gesägt und anschließend eingebettet werden. Von diesen Block wurden longitudinale Dünn- und Dickschnitte der Mono- Implantate angefertigt. Die Dickschnitte wurden mit 70%igem Alkohol (Ethanol) gereinigt und 24 Stunden gepresst. Anschließend wurden Mikroradiographien der Dickschnitte mit einem hochauflösenden Röntgenfilm (Fuji Photo Film Co.®, Ltd. Tokyo, Japan) aufgenommen (27 kV, 11 sec, 3 mA; Faxitron X-Ray Systems; Hewlett Packard, Mc Minnville Division, Oregon, USA). Nach Aufkleben (Klebstoff: Cementit® CA 12; Merz + Benteli AG, Niederwangen, Schweiz) der Dickschnitte auf weiße Acropalträger (Perspex GS 3 mm; Wachendorf AG Technische Industrieprodukte, Basel, Schweiz) konnten diese mit einer Schleifmaschine (Planopol-V 401; Struers A/S, Rodovre, Dänemark) auf ca. 300 µm Dicke geschliffen und poliert werden. Abschließend wurden die Dickschnitte einer Oberflächenfärbung mit Toluidinblau unterzogen und standen für die histomorphometrische Untersuchung bereit. Die Dünnschnitte wurden nach Entplastifizierung mit Methoxyethylacetat (Merck, Schweiz AG) mit Toluidinblau, Hämatoxylin- Eosin und mit van Kossa mit Mc Neal's Tetrachrom Gegenfärbung angefärbt.

Dick- und Dünnschnitte der Gruppe B (Konvergierende Implantation): Durch die parallele Einbettung der einzelnen Stiftpaare konnte anschließend ein beide Stifte enthaltender Längsschnitt mit der Präzisionsinnenlochsäge (Leica® SP1600, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) gesägt werden. Nach Gewinnung dieses Dickschnittes wurde der restliche Histoblock für die Anfertigung der Dünnschnitte genutzt. Die Weiterverarbeitung der Schnitte entsprach derjenigen der Gruppe A. Mit diesen Längsschnitten stand der Bereich der konvergierenden Stiftspitzen zur Beurteilung bereit.

Dick- und Dünnschnitte der Gruppe C (Fadenanker): Der die Fadenanker enthaltende Teil des Wirbels wurde nach Abtrennung von den Stiftpaaren mit der Kranialseite nach unten eingebettet. Nach Aushärten des Histoblockes wurden zwei Querschnitte im Abstand von 2,0 mm zueinander anfertigt. Von beiden Schnittebenen wurden Dick- und Dünnschnitte nach dem oben beschriebenen Verfahren gewonnen und entsprechend angefärbt.

3.7 Untersuchungsmethoden und Probenauswertung

3.7.1 Histologisch- morphologische Evaluation

Die histologischen Schnitte wurden mit einem Mikroskop der Firma Leica (Leica® MDL 404097) in unterschiedlichen Vergrößerungen betrachtet und die Einheilung der Implantate qualitativ beurteilt. Anhand der mit Toluidinblau gefärbten Dünnschnitte wurde evaluiert, ob eine komplette Insertion des Implantates ins Bohrloch erfolgt war. Hieraus ergab sich ein binärer Score mit 1= komplett inseriert und 0= inkomplett inseriert. Des Weiteren wurde mit Hilfe dieser Schnitte festgestellt, ob das Implantat in das Foramen (For.) transversarium hineinreicht. Der Score für diese Beurteilung lautete: 0= nein; 1= ja. In denjenigen Foramina transversarii, welche nahe den Implantaten lokalisiert waren, wurden die Strukturen des Foramens, wie Vena (V.), Arteria (A.) und Nervus (N.) vertebralis, im Hämatoxylin- Eosin- Dünnschnitt auf Veränderungen untersucht. Ebenfalls im Hämatoxylin- Eosin- Dünnschnitt wurde das Vorkommen einer das Implantat umgebenden fibrösen Kapsel, Erscheinungen von Nekrose sowie Vorkommen von Implantatdegeneration eruiert. In den mit van Kossa mit Mc Neal's Tetrachrom Gegenfärbung gefärbten Dünnschnitten wurde der Grad der Mineralisation des remodelierten Knochens mit folgendem Score evaluiert: 0= < 70%; 1= 70%; 2= 80%; 3= 90%; 4= 100%.

3. 7. 2 Histomorphometrische Untersuchung der Dickschnitte

Die mit Toluidinblau gefärbten Dickschnitte wurden mit Hilfe eines Makroskops (Leica® M420, Leica-microsystems, Glattdbrugg, Schweiz), einer Digitalkamera (Leica DFC 320®) und entsprechender Software (Leica IM 1000®) in einen Computer eingelesen und im TIF- Format (2088x1400 Pixel) gespeichert. Von jedem Dickschnitt wurden folgende Aufnahmen formatfüllend gemacht:

- Übersicht des Dickschnittes
- Ansicht der Implantate
- Ansicht des Bereiches zwischen 2 Implantaten
- Stiftspitzen (Gruppe B)

Anschließend wurde die Breite des remodelierten Knochens mit einem Computerprogramm (Leica IM 1000®) vermessen (vgl. Abb. 11).

Längsschnitte: Die Aufnahmen der längs geschnittenen Dickschnitte wurden mit Parallelmesslinien vermessen. Hierfür wurde eine Referenzlinie auf die Grenzfläche von Implantat und Knochen gelegt und anschließend die parallele Messlinie auf den Übergang vom neuen zum alten Knochen gesetzt. Die Distanz zwischen diesen beiden Linien wurde vom Computerprogramm angegeben und dokumentiert. Da die Breite des remodelierten Knochens im Verlauf des Implantates konstant blieb, wurden Maximaldistanzen gemessen. Die Breite des remodelierten Knochens in Kortex und Spongiosa wurden getrennt voneinander vermessen. Des Weiteren wurde bei der Dokumentation der Messwerte die Bereiche zwischen zwei Implantaten (zentral) getrennt von der dem zweiten Implantat abgewandten Seite (peripher) aufgezeichnet.

Querschnitte: Den Aufnahmen der quer geschnittenen Dickschnitte wurde ein Referenzmesskreis auf die Grenzfläche von Implantat und Knochen gelegt und ein zweiter Kreis auf den Übergang vom neuen zum alten Knochen. Danach wurden mindestens vier Distanzen zwischen diesen zwei Kreisen gemessen und der Mittelwert dokumentiert. Auch hier wurde zwischen dem zentralen Bereich zweier Implantate und dem peripher liegenden unterschieden.

Bei den Aufnahmen der Untergruppe A1 & A2 (Duo- Stift und Duo- Schrauben) wurde die Breite des Bereiches zwischen den zwei Implantaten mit einer Streckenmessung quantifiziert und dokumentiert. Die Breite des Bereiches zwischen den zwei konvergierenden Stiften (Gruppe B) wurde im Schnittpunkt der beiden zentralen Messlinien gemessen.

3.7.3 Histologisch- zelluläre Auswertung der Dünnschnitte

In den mit Hämatoxylin- Eosin gefärbten Dünnschnitten wurde in einer 40fachen Vergrößerung eines Mikroskops der Firma Leica (Leica® MDL 404097) das Vorkommen folgender Zellen gezählt.

- Polymorphkernige Granulozyten
- Lymphozyten
- Plasmazellen
- Makrophagen
- Fremdkörperriesenzellen

Dabei wurde die Probe in folgende Kompartimenten, sofern vorhanden, eingeteilt und jeweils die entsprechende Zellenanzahl dokumentiert:

- A: Kontaktfläche Knochen / Implantat
- B: Remodelierter Knochen
- C: Kontaktfläche Bindegewebe / Implantat
- D: Bindegewebe in Implantatnähe

Die Anzahl der jeweiligen Zellen pro Kompartiment wurde in folgendes Scoresystem übertragen:

0	Keine
1	1- 5 Zellen pro Implantat
2	6- 10 Zellen pro Implantat
3	11- 15 Zellen pro Implantat
4	16- viele Zellen pro Implantat
5	übersät pro Implantat

3.8 Statistische Untersuchung

Die statistische Untersuchung erfolgte mit Hilfe eines Computerprogramms (SPSS® Base für MAC OS X, Version 16.2., Chicago, Illinois). Die quantitativen Daten der Histomorphometrie und die semiquantitativen Daten der Scoresysteme (Dünnschnitte) wurden einer faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) unterzogen und die Daten der deskriptiven Statistik wie Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt. Post Hoc Tests wurden nach Bonferroni und Scheffé durchgeführt. Sofern nicht gesondert gekennzeichnet wurde für die Auswertung der Signifikanzen der Test nach Scheffé herangezogen. Als statistisch signifikant angesehen wurden p-Werte < 0,05.

3.9 Temperaturanalyse

Die *in vivo* Temperaturmessung während der Implantation ultraschall- aktivierter Polymerstifte wurde als Akutversuch durchgeführt. Da acht Messungen an einer Halswirbelsäule durchgeführt werden konnten, wurde aus ethischen Gründen nur ein Schaf für diesen Studienteil verwendet (vgl. Kap. 3.3: Aufbau der Studie). Die Temperaturmessung erfolgte während der Implantation von 3,5 mm dicken Stiften (vgl. Abb. 5). Hierzu wurde die Applikationsform der konvergierenden Stiftpaare von Gruppe B übernommen. Die Vorbereitung des Schafes entsprach bis einschließlich des Operationszuganges derjenigen der übrigen Studienteile (vgl. Schafmanagement (3.4) und Operation (3.5)). Die Knochentemperatur wurde zweifach in einem Abstand von 1,0 mm zum PLA- Stift gemessen. Zusätzlich zu dem bereits beschriebenen Implantationsvorgang der Stiftpaare mussten zur Aufnahme von Thermosensoren (Mantelthermoelemente Typ J, \varnothing 0,5 mm, IEC 584, Klasse 1, Roth & Co, Oberuzwil, Schweiz) 0,55 mm kleine Löcher gebohrt werden. Hierfür wurde das zylindrische Ende einer speziellen Bohrlehre in jedes der 2,7 mm dicken Bohrlöcher gesteckt und kranial sowie kaudal ein 0,55 mm großes Loch gebohrt. Für eine Referenzmessung wurde ca. 15 cm vom Bohrloch entfernt ein weiteres 0,55 mm großes Loch gebohrt. Um die Sensoren nach Einfädung in die jeweiligen Löcher in Position zu halten, wurden sie mit einem Cerclagedraht an einem zuvor in die Crista ventralis eingedrehten Pfosten befestigt. Auch das Einbringen der PLA- Stifte entspricht dem oben beschriebenen Ablauf. Nur musste zehn Sekunden vor dem Implantationsprozess und 90 Sekunden vor Absetzen des Ultraschallgerätes gewartet werden, um die Temperatur während dieses Zeitraums aufzuzeichnen. Pro Sekunde wurden zehn Messungen durchgeführt. Die Thermoelemente waren an ein Messgerät (Data Acquisition Unit Agilent 34970A, Agilent Technologies, Inc., Santa Clara CA, USA) angeschlossen und wurden mit einem zugehörigen Programm (Agilent Data Logger Software v.3 on MS Windows XP) analysiert. Folgende Parameter wurden ausgewertet und graphisch dargestellt:

- t Ultraschall: Dauer der Ultraschalleinwirkung
- t bis DTmax Dauer bis zur Erreichung der maximalen Temperaturdifferenz
- DTmax maximale Temperaturdifferenz
- DT nach 60 Sek. Temperaturdifferenz nach 60 Sekunden

Von diesen Werten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen eruiert und als Boxplots graphisch dargestellt.

Material und Methoden

Nach Erhalt der Messdaten wurde das Tier noch in der Narkose euthanasiert und anschließend die Halswirbelsäule entnommen. Um die Verteilung des geschmolzenen PLA- Materials beurteilen zu können, wurden die Polymerstifte mit einer Bandsäge (Kolbe Maschinenteknik GmbH, Elchingen, Deutschland) voneinander getrennt und jeder Stift in einer Achse, die auch durch die beiden Thermomesslöcher verläuft, geteilt. Anschließend wurden diese Proben einer Oberflächenfärbung mit Toluidinblau unterzogen.

4 Resultate

4.1 Operation

Alle Operationen konnten wie geplant durchgeführt werden. Durch die Spezialanfertigungen der Instrumente durch das Entwicklungsteam der WW Technology AG konnten alle Implantate präzise in den Knochen eingebracht werden.

Gruppe A (Plattenbefestigung mit PLA- Stiften oder PLA- Schrauben): Das chirurgische Vorgehen bei der Gruppe A erfolgte komplikationslos. Nur beim Einbringen eines PLA- Stiftes ging der Schmelzvorgang nicht über den Stiftkopf hinaus, sodass dieser Stift durch einen neuen ersetzt werden musste. Im Vergleich zur Insertion der PLA- Schrauben verlief das BoneWelding® zügiger, da hierbei kein Gewindeschneiden nötig war.

Gruppe B (Konvergierende Implantation): Auch das Einbringen der 3,5 mm dicken konvergierenden PLA- Stifte ging gut von der Hand. Einzig konnten zwei Stifte erst beim zweiten Versuch in das Bohrloch eingebracht werden, weil einmal das Ultraschallgerät nicht auf Anhieb korrekt funktionierte und der zweite Stift bereits vor dem Implantieren verlaufen war. In beiden Fällen funktionierte das Inserieren des Ersatzstiftes komplikationslos.

Gruppe C (Fadenanker): Weniger perfekt verlief das Einsetzen der Fadenanker: Bei der Insertion der Fäden mit PLA- Stiften ist einmal der Kopf des Stiftes abgebrochen und ein anderes Mal ist der Stiftkopf abgerutscht. Letzterer konnte wieder aufgeschweißt werden. In zwei Fällen sind die Polymerstifte schon vor der Implantation zerschmolzen und wurden ohne weitere Komplikationen ersetzt. Ein weiteres Mal hat das Ultraschallgerät nicht beim ersten Implantationsversuch funktioniert. Bei Schaf 2241 ist der Bohrer im Knochen abgebrochen. Trotz Bohrung eines Ersatzloches wurde der Stift in das erstgebohrte Loch eingebracht, wobei dieser beim ersten Implantationsversuch abschernte und danach ein Ersatzstift implantiert wurde. Folglich verlief das Setzen der Fadenanker- Stifte nur in einem Fall auf Anhieb perfekt. Durch Einsatz der Ersatzstifte konnten alle Stifte wie gewünscht gesetzt werden. Schwierigkeiten gab es beim Fixieren der Fäden mit den PLA- Schrauben. Hier brachen in fünf von sechs Fällen der Kopf und der proximale Schaft beim Eindrehen der Schrauben ab. Dennoch ist es gelungen pro Wirbel zwei Fäden mit einem Stift und mit einer Schraube im Knochen zu fixieren.

Gruppe D (Temperaturanalyse): Die 3,5 mm dicken PLA- Stifte konnten beim ersten Versuch perfekt in den Knochen eingebracht werden. In zwei Fällen war der Polymerstift so mit dem Gerät verbunden, dass er mit einem Seitenschneider 2,0 mm vom Knochen entfernt durchtrennt werden musste. Anschließend konnte der übrige Teil des Stiftes aus dem Gerät entfernt werden. In einem Fall ist der 0,55 mm dicke Bohrer bei der Bohrung der Löcher für die Thermosensoren abgebrochen. Da eine Entfernung des Bohrers nicht möglich war, musste ein Extraloch gebohrt werden.

4.2 Postoperative Phase

In der postoperativen Phase kam es bei keinem Schaf zu Komplikationen. Einschränkungen in der Beweglichkeit oder neurologische Ausfallserscheinungen konnten nicht festgestellt werden. Bei allen Tieren kam es während der Heilung zu einer geringgradigen Serombildung im tiefsten Punkt des ventralen Halsbereiches. Diese bildeten sich spontan zurück, sodass in allen Fällen eine Wundheilung per primam erzielt werden konnte.

4.3 Radiologische Untersuchung

Die post operationem aufgenommenen Röntgenbilder zeigten bei allen Tieren eine korrekte Lokalisation der Bohrlöcher. Der Knochen zeigte außer diesen Bohrungen keinerlei Veränderungen. Auf Grund der fehlenden Röntgendichte der Implantate und den vielen Hautfalten des Schafhalses war eine detaillierte Auswertung dieser Röntgenbilder nicht möglich.

4.4 Makroradiologische Untersuchung

Im Vergleich zu den postoperativen Röntgenaufnahmen waren die Makroradiographien auf Grund des Fehlens von Weichgewebe aussagekräftiger. Bereits bei den *in toto* geröntgten Halswirbelsäulen der Gruppe A war ersichtlich, dass noch keines der Bohrlöcher zugewachsen und somit alle Implantate noch vorhanden und richtig lokalisiert waren. Um den radiologisch leeren Raum der Implantate war in beiden Ebenen ein röntgendichter Saum von ca. 1,0 mm Breite zu sehen. Die Makroradiographien der zugesägten Knochenstücke bestätigten dieses. Bei den Röntgenbildern der Halswirbelsäulen von Gruppe B konnte auch auf Grund von konvergierenden, nicht röntgendichten Bohrlöchern darauf geschlossen werden, dass alle 24 PLA- Stifte richtig lokalisiert und komplett erhalten waren. Auch hier – auf den Aufnahmen der Knochenblöcke deutlicher – war ein vermehrt röntgendichter Saum am

äußeren Rand der Bohrlöcher sichtbar. Der kaudale Knochenblock des dritten Halswirbels und der kraniale Knochenblock des vierten Halswirbels von Schaf 2240 zeigten ventral einen röntgenologisch sichtbaren Kallus. Bohrlöcher der Fadenanker waren nur auf den Makroradiographien der zugesägten Knochenstücke erkennbar. Vier dieser zwölf Bohrlöcher waren auf diesen Röntgenbildern zu sehen. Um diese war ein röntgendichter schmaler Saum zu sehen. Die übrigen Löcher der Fadenanker konnten entweder gar nicht röntgenologisch dargestellt werden oder ihre Lokalisation lediglich erahnt werden. Eine Beurteilung dieser war deshalb nicht möglich.

4.5 Makroskopische Evaluation

Bei der Beurteilung der entnommenen Halswirbelsäulen konnten Entzündungszeichen, wie zum Beispiel Rötung oder Schwellung, an keiner der Halswirbelsäulen beobachtet werden. Im Bereich der dritten und vierten Halswirbel war gallertiges bis elastisches Bindegewebe sichtbar.

Gruppe A (Plattenbefestigung mit PLA- Stiften und PLA- Schrauben) (Abb. 6a): Bei Gruppe A war direkt über den Implantaten festes Bindegewebe vorhanden, welches vereinzelt, bei Schaf 2237 oft, durch Kallus ersetzt wurde. Alle Implantate konnten von dem sie umgebenden derben Bindegewebe beziehungsweise Kallus befreit werden und zeigten - bei gleicher Form und Konsistenz wie bei Einbringung in den Knochen zwei Monate zuvor- eine feste Verankerung.

Gruppe B (Konvergierende Implantation) (Abb. 6b): Alle konvergierenden PLA- Stifte konnten nach Präparation des sie umgebenden festen Bindegewebes sichtbar gemacht werden. Ihre Form und Konsistenz war unverändert. Zwei Stifte waren anstelle von Bindegewebe mit Kallus umsäumt. Die Ventralseite der kaudalen Hälfte des dritten Halswirbelkörpers sowie des kranialen Bereiches des vierten Halswirbels von Schaf 2240 war durch je einen pflaumenkerngroßen Kalluswulst verändert. Die Beugung der Halswirbelsäule schien in diesem Bereich geringgradig eingeschränkt zu sein.

Gruppe C (Fadenanker) (Abb. 6b): Fadenanker waren schwierig bis gar nicht auffindbar. Nicht zu präparieren waren die Anker, welche im Kalluswulst des dritten Halswirbels von Schaf 2240 steckten. In eine Fadenanker- Schraube ist während des Schlachtprozesses hinein geschnitten worden. Vier der sechs Fadenanker- Stifte konnten nach Präparation dargestellt werden. Nur drei von diesen waren mit einem Kopf versehen. Der Kopf war von weißer Farbe. Nur zwei der sechs implantierten Schrauben konnten in den Halswirbelsäulen wieder gefunden werden. Eine von diesen ohne Kopf. Diese Schrauben waren nicht farbverändert.

Gruppe D (Temperaturanalyse) (Abb. 6c & 6d): Die direkt nach Ende des Akutversuches gewonnenen Proben wurden im Stift längs geschnitten und mit Toluidinblau angefärbt. Hier konnte beobachtet werden, dass der Stift das Bohrloch komplett ausfüllt und dem Knochen auf ganzer Länge direkt anliegt. Die Distanz zwischen Stift und den Bohrlöchern für die Thermosensoren betrug ca. 1 mm. In allen Fällen sind die an das Bohrloch angrenzenden Knochenmarkshöhlen ebenfalls teilweise oder komplett mit PLA ausgefüllt. Besonders weit gefüllt waren die Knochenmarkshöhlen, welche am Übergang von Kortex zu Spongiosa lokalisiert waren. Bei drei Proben waren auch weiter peripher liegende Knochenmarkshöhlen in diesem Übergangsbereich mit PLA ausgefüllt.

4.6 Histologisch- morphologische Evaluation

In allen histologischen Schnitten (vgl. Abb. 8- 10) konnte Umbau und Erneuerung von Knochen gefunden werden. Diese Remodelierung beschränkte sich auf einen das Implantat umgebenden Saum und wurde mit einer gesondert histomorphometrischen Evaluation quantifiziert. In den Dünn- und Dickschnitten waren die durchsichtigen PLA- Implantate entweder nicht sichtbar oder bereits durch die histologische Aufbereitung der Proben herausgelöst. Da aber die Grenzflächen zwischen Implantat und Gewebe in jedem Schnitt scharfkantig und durchgängig waren, konnte die Form des Implantats im Gewebe bestimmt werden. Die erhaltenen Grenzflächen zeigten, dass alle Implantate vollständig intakt waren. Des Weiteren konnte anhand der Grenzfläche gesehen werden, dass immer ein direkter Kontakt zwischen Knochen und Implantat gegeben war. Die eingebrachten PLA- Stifte haben sich teilweise in die Poren des spongiösen Knochens hineingedrückt. Wenn aufgebohrte Spongiosahöhlen nicht mit PLA gefüllt waren, füllten sich diese mit neuem Knochen. Poren, die noch nicht komplett mit neuem Knochen ausgefüllt war, zeigten an der Kontaktfläche zum Implantat Bindegewebe. Des Weiteren konnte in den angebohrten Spongiosahöhlen gesehen werden, dass aufgebohrte alte Knochenstücke mit in den sich neu bildenden Knochen integriert wurden. Nicht angebohrte Spongiosahöhlen füllten sich nicht mit neuem Knochen aus. Hier konnte bis zu einer bestimmten Distanz vom Implantat entfernt eine Remodelierung des spongiösen Knochens beziehungsweise eine Verbreiterung der Trabekel durch Knochenauflagerung gesehen werden. Bei den Duo- Stiften, Duo- Schrauben und den Paaren der konvergierenden PLA- Stiften war mittig zwischen den Implantaten ein Bereich unveränderten alten Knochens sichtbar. Bei keinem Implantat konnte eine das Implantat umgebene fibröse Kapsel oder Nekrose

gefunden werden. Degradation der Implantate konnte nicht gefunden werden. In den mit van Kossa gefärbten Dünnschnitten konnte gesehen werden, dass der neue Knochen, welcher sich um die Implantate gebildet hatte, bei allen Proben zu 100% mineralisiert war.

Gruppe A (Plattenbefestigung mit PLA- Stiften oder PLA- Schrauben) (Abb. 8): Das Gewinde der PLA- Schrauben wurde von der Form der Knochenkontaktfläche widergespiegelt. Im Bereich zwischen der Knochenkortex und allen PLA- Dreiecksplatten war Geflechtknochen zu sehen. Die Insertion der Stifte und Schrauben ins Bohrloch erfolgte nicht in allen Fällen vollständig. Während alle Mono- Implantate komplett in den Knochen eingebracht wurden, konnten eine der zwölf Duo- Schrauben und fünf der zwölf Duo- Polymerstifte nicht vollständig ins Bohrloch implantiert werden. Im Post Hoc Test nach Scheffé zeigte sich dies in einem signifikanten Unterschied von $p=0,015$ zwischen den 3,5 mm dicken PLA- Stiften und den 3,0 mm dicken PLA- Stiften. Ein lateral liegender Duo- Stift und eine ebenso lokalisierte Duo- Schraube waren länger als der Processus transversus und endeten im Bindegewebe. In den histologischen Schnitten der Untergruppen A1 und A2 (Duo- Stifte und Duo- Schrauben) konnten Implantate im Foramen transversarium gefunden werden. Bei beiden Untergruppen penetrierte die Hälfte der Implantate das Foramen transversarium. Diese zeigten im Vergleich zu nicht involvierten Foramina eine Erhöhung der Dichte des Bindegewebes während das lockere Bindegewebe der referenzierten Foramina eine deutlich höhere Anzahl an Fettzellen besaß. Die Strukturen der Foramina – Vena, Arteria und Nervus vertebralis - waren in allen Fällen intakt. Bei einem Duo- Polymerstift und einer Duo- Schraube konnte Granulationsgewebe um die dem Bohrloch nahen Strukturen gesehen werden. Bei einer Duo- Schraube sahen die Mediazellen der angrenzenden Arteria vertebralis blasig aus. Ein blasiges Erscheinungsbild von Nervenzellen war nahe eines Duo- Polymerstiftes zu sehen. Somit war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen A1 und A2 feststellbar.

Gruppe B (Konvergierende Implantation) (Abb. 9): Neben allen 3,5 mm dicken PLA- Stiften war die Kortex von Geflechtknochen bedeckt. Bei zwei Paaren der konvergierenden PLA- Stifte (2240 kaudal C3 und kranial C4) war periostaler Kallus zu beobachten. Die Polymerstifte wurden alle komplett in das Bohrloch eingebracht. Bei den Stiften dieser Gruppe konnte am deutlichsten beobachtet werden, dass das Polylaktid in die Poren des spongiösen Knochens hineingedrückt wurde. Das Phänomen

der Knochenauffüllung aufgebohrter Spongiosahöhlen, welche nicht mit PLA ausgefüllt waren, konnte besonders an den Spitzen der konvergierenden PLA- Stiften beobachtet werden.

Gruppe C (Fadenanker) (Abb. 10): Der Insertionserfolg der Fadenanker konnte nicht vollständig beurteilt werden, da von diesen nur Querschnitte angefertigt worden waren. In diesen histologischen Schnitten der Fadenanker konnten jedoch keine Fäden gefunden werden. Die nahe den Fadenankern gelegenen Wachstumsfugen zeigten keinerlei histologischen Veränderungen.

4.7 Histomorphometrische Evaluation

Die genauen Ergebnisse der histomorphometrischen Auswertung können der Tabelle A.1 und der graphischen Darstellung Abb. 12 entnommen werden. Die Mittelwerte und Standardabweichungen dieser Ergebnisse sind in der Tabelle 4.1 aufgeführt.

Tabelle 4.1: Mittelwerte und ihre Standardabweichungen der Histomorphometrie

Gruppe	Untergruppe	Breite des remodelierten Knochens (mm)				Breite (mm)
		Kortex zentral	Kortex peripher	Spongiosa zentral	Spongiosa peripher	Interimplantat- raum
A	A1 Duo-Stift	1,18 ±0,4	1,35 ±0,2	1,11 ±0,3	1,22 ±0,3	3,13 ±0,4
	A2 Duo Schraube	1,22 ±0,1	1,33 ±0,2	1,13 ±0,2	1,24 ±0,3	2,93 ±0,5
	A3 Mono PLA- Stift		1,77 ±0,2		1,12 ±0,2	
	A4 Mono Schraube		1,55±0,1		1,12 ±0,2	
B	PLA- Stift (Ø 3,5 mm)	1,79 ±0,4	1,79 ±0,6	1,75 ±0,5	1,72 ±0,4	4,04 ±0,9
C	C1 Fadenanker Stift				1,22±0,2	
	C2 Fadenanker Schraube				1,44 ±0,4	

Histomorphometrische Ergebnisse der zur Plattenbefestigung dienenden Implantate (Gruppe A): Bei Vergleich der Breiten remodelierten Knochens der vier Untergruppen zueinander war festzustellen, dass die durchschnittliche Remodelierung um die Duo-Stifte (A1: $1,22 \pm 0,3$) am geringsten war. Minimal breiter ($0,01$ mm) waren die entsprechenden Ergebnisse der Duo-Schrauben (A2: $1,23 \pm 0,2$). Die Remodelierungsbreite des Knochens um die Mono-Implantate beider Implantationstechniken war vergleichsweise breiter: Um Mono-Stifte (A3) wurde der Knochen bis zu einer Breite von $1,45 \pm 0,2$ mm umgebaut, während dieser Saum um die Mono-Schrauben (A4: $1,34 \pm 0,2$) durchschnittlich $0,11$ mm schmaler war.

Die Knochenreaktion auf nah zueinander positionierte Implantate konnte durch einen Vergleich von Mono- zu Duo-Implantaten oder durch ein ins Verhältnissetzen von demjenigen dem nahen Implantat zugewandten (zentral) oder abgewandten (peripher) Knochenbereich eruiert werden. Bei letzterer Methode zeigte sich, dass der um die Duo-Stifte (A3) liegende Saum umgebauter zentraler Kortex $0,17$ mm schmaler war, als der des peripheren Kortexumbaus um die Duo-Stifte. Die gleiche Tendenz war mit einer Differenz von $0,11$ mm zwischen den Breiten des spongiösen Knochenumbaus entlang der Duo-Stifte zu sehen. Um die Duo-Schrauben (A2) war der zentrale Knochenumbau von Kortex und Spongiosa jeweils $0,11$ mm schmaler als peripher. Bei Gegenüberstellung von Mono- und Duo-Implantaten zeigte sich, dass der die Duo-Implantate umsäumender kortikale Knochen schmaler ist als derjenige um die Mono-Implantate (Differenz Stifte: $0,42$ mm; Differenz Schrauben $0,22$ mm). Im Bereich des spongiösen Knochens zeigte sich eine gegenteilige Tendenz, die minimal war (Differenz Stifte: $0,1$ mm; Differenz Schrauben: $0,12$ mm).

Konvergierende Implantation (Gruppe B): Die Breite des remodelierten Knochens entlang der schräg inserierten Polymerstifte ($\varnothing 3,5$ mm) betrug durchschnittlich $1,76 \pm 0,5$ mm. Im kortikalen Knochen war der Knochenumbau im zentralen Bereich zwischen zwei Implantaten genauso breit wie auf der peripheren Implantatseite. Im zentralen Bereich der Spongiosa reichte der remodelierte Knochenaum $0,03$ mm weiter als peripher. Ab einer Distanz von $4,04 \pm 0,9$ mm zwischen den Stiften trafen die zentralen Säume remodelierten Knochens aufeinander.

Fadenanker (Gruppe C): Im Mittel war der Knochenumbau um die Fadenanker-Schrauben $0,22$ mm breiter als die Remodelierung entlang der Fadenanker-Polymerstifte.

4.8 Mikroradiographische Evaluation

Im direkten Vergleich zu den Histologien konnte bei allen Dickschnitten eine Übereinstimmung von röntgendichten und histologisch mit Toluidinblau gefärbten Knochenstrukturen festgestellt werden. Kleine Abweichungen ergaben sich, da in der Histologie wenige Mikrometer der Oberfläche gefärbt wurden, während die Mikroradiographien die röntgendichten Strukturen des gesamten Dickschnittes abbilden. Auf eine gesonderte Evaluation der Mikroradiographien wurde verzichtet.

4.9 Histologisch- zelluläre Evaluation

Bei der histologisch- zellulären Evaluation mittels Scoresystem konnten nur wenige statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die genauen Daten der semiquantitativen histologischen Auswertung können den Tabellen A2- A6 sowie den Statistikdiagrammen (Abb. 13) entnommen werden.

Plattenbefestigung (Gruppe A): Die Mittelwerte und Standardabweichungen pro ausgewerteten Probenbereich und der Durchschnittswert dieser vier Kompartimente zeigt Tabelle 4.2.

Auffällig war, dass die Mittelwerte der zellulären Evaluation überwiegend zwischen 0 und 1 rangierten. Der Score 0 bedeutete keine Zelle um das Implantat vorhanden – der Score 1 spiegelte einen Zellbereich von 1-5 gezählten Zellen um das gesamte Implantat wider. Die Mittelwerte des bindegewebigen Bereichs um die Implantate war nur einmal größer als 1 (Lymphozyten an der Kontaktfläche zwischen Bindegewebe und Implantat um Duo- Stifte: $1,16 \pm 1,5$). Die Mittelwerte der Polymorphkernigen Granulozyten, Plasmazellen und Fremdkörperriesenzellen im Knochengewebe waren alle kleiner 1. Nur Lymphozyten und Makrophagen waren im Knochen häufiger zu finden.

Polymorphkernige Granulozyten: Die Mittelwerte der Polymorphkernigen Zellen spiegelten das Vorkommen von eosinophilen Granulozyten wider. Basophile wurden gar nicht und neutrophile Granulozyten selten gefunden. Alle Mittelwerte waren deutlich kleiner als 1. Bei Vergleich der beiden unterschiedlichen Implantationstechniken zueinander war festzustellen, dass der Durchschnittswert der Granulozyten um Duo- Stifte 0,23 größer war als der der Duo- Schrauben. Die gleiche Tendenz mit einem Unterschied von 0,21 zeigte sich auch bei den Mono- Implantaten. Um die nahe Positionierung zweier Implantate beurteilen zu können, wurde Mono- Implantate Duo- Implantaten gegenüber gestellt. Bei beiden Implantationstechniken waren mehr Granulozyten um die Duo- Implantate (Differenz Stifte: 0,17; Differenz Schrauben: 0,15) zu finden.

Tabelle 4.2: Mittelwerte, Standardabweichungen und Durchschnittswerte der zellulären Evaluation der Gruppe A (Plattenbefestigung)

G r u p p e	Untergruppe	Plattenbefestigung: Entzündungszellen				
		Kontaktfläche Knochen/ Implantat Kompartiment A	Remodellierter Knochen Kompartiment B	Kontaktfläche Bindegewebe/ Implantat Kompartiment C	Bindegewebe in Implantatnähe Kompartiment D	Durchschnitts- werte der 4 Kompartimente
Polymorphkernige Granulozyten						
A	A1	0,42 ± 0,7	0,25 ± 0,5	0,42 ± 1,2	0,42 ± 1,2	0,38 ± 0,9
	A2	0,17 ± 0,4	0,00 ± 0,0	0,17 ± 1,7	0,25 ± 0,5	0,15 ± 0,7
	A3	0,84 ± 2,0	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,21 ± 0,5
	A4	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0
Lymphozyten						
A	A1	1,33 ± 1,4	0,92 ± 1,6	1,16 ± 1,5	0,92 ± 1,2	1,08 ± 1,2
	A2	0,83 ± 1,1	0,17 ± 0,4	0,42 ± 0,7	0,33 ± 0,9	0,44 ± 0,8
	A3	2,83 ± 1,7	0,67 ± 1,2	0,83 ± 0,8	0,17 ± 0,4	1,13 ± 1,0
	A4	3,50 ± 1,5	1,00 ± 1,6	0,50 ± 0,5	0,33 ± 0,9	1,33 ± 1,1
Plasmazellen						
A	A1	0,08 ± 0,3	0,27 ± 0,5	0,08 ± 0,3	0,17 ± 0,4	0,15 ± 0,4
	A2	0,08 ± 0,3	0,17 ± 0,4	0,00 ± 0,0	0,08 ± 0,3	0,08 ± 0,3
	A3	0,00 ± 0,0	0,17 ± 0,4	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,04 ± 0,1
	A4	0,00 ± 0,0	0,17 ± 0,4	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,04 ± 0,1
Makrophagen						
A	A1	0,33 ± 0,5	1,00 ± 1,3	0,42 ± 0,9	0,92 ± 1,2	0,67 ± 1,0
	A2	1,00 ± 1,2	1,17 ± 0,8	0,25 ± 0,6	0,67 ± 0,7	0,77 ± 0,8
	A3	0,33 ± 0,5	2,83 ± 2,0	0,00 ± 0,0	0,67 ± 0,8	0,96 ± 0,4
	A4	1,00 ± 1,2	3,17 ± 2,1	0,00 ± 0,0	0,83 ± 0,8	1,25 ± 1,0
Fremdkörperriesenzellen						
A	A1	0,25 ± 0,5	0,75 ± 0,5	0,00 ± 0,0	0,17 ± 0,4	0,29 ± 0,4
	A2	0,67 ± 0,9	0,50 ± 0,5	0,25 ± 0,5	0,58 ± 0,7	0,50 ± 0,7
	A3	0,50 ± 0,6	0,33 ± 0,5	0,17 ± 0,4	0,00 ± 0,0	0,25 ± 0,4
	A4	0,17 ± 0,4	0,17 ± 0,4	0,00 ± 0,0	0,33 ± 0,5	0,17 ± 0,3

A1= Duo- Stifte; A2= Duo- Schrauben; A3= Mono- Stifte; A4= Mono- Schrauben

Lymphozyten: Die Mittelwerte teilweise und alle Durchschnittswerte waren größer als 1 außer die Werte der Mono- Schrauben. Im Kompartiment A (Kontaktfläche Implantat und Knochen) konnte ein signifikanter Unterschied nach Bonferroni ($p= 0,017$) zwischen den Mono- und Duo- Schrauben gefunden werden. Die meisten Lymphozyten

wurden im Kompartiment A gezählt. Lymphozyten wurden mehr im Gewebe um Duo-Stifte gesehen als um Duo-Schrauben. Dieses spiegelte sich in einer Differenz zwischen den Durchschnittswerten von 0,64 wider. Gegenteilig war dies bei den Mono-Implantaten. Hier war der Durchschnittswert der Mono-Stifte um 0,2 kleiner als bei den Mono-Schrauben. Duo-Implantate waren weniger von Lymphozyten umgeben als Mono-Implantate. Minimal war die Differenz (0,05) zwischen den Stift-Durchschnittswerten während es bei den Schrauben-Implantaten einen Unterschied von 0,89 gab, der im Kompartiment A signifikant nach Bonferroni ($p=0,017$) war.

Plasmazellen: Alle Mittelwerte der Plasmazellen in Gruppe A rangierten zwischen $0,00 \pm 0,0$ und $0,27 \pm 0,5$. Signifikante Unterschiede konnten nicht gefunden werden. Die Unterschiede zwischen den Implantationstechniken und zwischen Mono- und Duo-Implantaten waren minimal: Der Durchschnittswert von Plasmazellen um Duo-Stifte waren um 0,07 größer als der entsprechende Wert der Duo-Schrauben. Die Durchschnittswerte der Mono-Implantate waren gleichgroß. Die Durchschnittswerte der Duo-Implantate waren größer als die der Mono-Implantate (Differenz Stifte: 0,11; Differenz Schrauben: 0,04).

Makrophagen: Die meisten Mittelwerte, welche das Vorkommen von Makrophagen um Implantate der Gruppe A repräsentierten, waren im Knochengewebe größer als 1. Im Bindegewebe waren alle diese Mittelwerte kleiner als 1. Im remodelierten Knochen um Mono-Implantate waren Makrophagen vermehrt zu finden (Mono-Stifte: $2,83 \pm 2,0$; Mono-Schrauben: $3,17 \pm 2,1$). Dieses zeigte sich auch bei der statistischen Auswertung nach Scheffé mit einer Tendenz von $p=0,061$ zwischen Mono- und Duo-Schrauben im Kompartiment B und in den Durchschnittswerten der Mono-Schrauben, welcher der einzige Durchschnittswert über 1 ist. Mono- sowie Duo-Implantate zeigten einen geringeren Durchschnittswert bei den ultraschall-inserierten Stiften als bei den Referenzschrauben (Differenz Duo-Implantate: 0,1; Differenz Mono-Implantate: 0,29). Im Gewebe um Duo-Implantate konnten weniger Makrophagen gefunden werden als um Mono-Implantate (Differenz Stifte: 0,29; Differenz Schrauben: 0,48).

Fremdkörperriesenzellen: Alle Mittelwerte der Fremdkörperriesenzellen waren kleiner als 1. Signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen konnten nicht gefunden werden. Die Unterschiede bei Vergleich von Implantationstechnik und Positionierung waren minimal: Um Duo-Stifte wurden weniger Fremdkörperriesenzellen gefunden als um Duo-Schrauben (Differenz: 0,21); während diese mehr um Mono-Stifte gefunden wurden als um Mono-Schrauben (Differenz: 0,08). Der Durchschnittswert der Duo-

Stifte war im Vergleich zu Mono- Stiften um 0,04 größer, welches bei Schrauben-Implantaten umgekehrt war (Differenz: 0,33).

Anzumerken ist, dass die Unterschiede zwischen den Implantationstechniken minimal sind und kein einheitlicher Trend zu erkennen ist. Das gleiche gilt für den Vergleich von einzeln implantierten Implantaten zu dicht beieinander liegenden Implantaten.

Konvergierende Implantation (Gruppe B): Die Mittelwerte und Standardabweichungen pro ausgewerteten Probenbereich und der Durchschnittswert dieser vier Kompartimente zeigt Tabelle 4.3.

Tabelle 4.3: Mittelwerte, Standardabweichungen und Durchschnittswerte der zellulären Evaluation der Gruppe B (Konvergierende Implantation)

G r u p p e	Konvergierende Implantation: Entzündungszellen				
	Kontaktfläche Knochen/ Implantat Kompartiment A	Remodellierter Knochen Kompartiment B	Kontaktfläche Bindegewebe/ Implantat Kompartiment C	Bindegewebe in Implantatnähe Kompartiment D	Durchschnitts- werte der 4 Kompartimente
Polymorphkernige Granulozyten					
B	1,04 ± 1,8	0,21 ± 1,0	0,04 ± 0,2	0,54 ± 0,5	0,46 ± 0,1
Lymphozyten					
B	2,26 ± 1,4	0,50 ± 0,6	1,00 ± 1,1	1,00 ± 0,9	1,19 ± 1,0
Plasmazellen					
B	0,00 ± 0,0	0,04 ± 0,2	0,00 ± 0,0	0,09 ± 0,3	0,03 ± 0,1
Makrophagen					
B	0,54 ± 0,7	0,58 ± 0,7	0,29 ± 0,6	2,13 ± 2,0	0,89 ± 1,0
Fremdkörperriesenzellen					
B	0,79 ± 0,7	1,42 ± 1,2	0,13 ± 0,3	0,33 ± 0,6	0,67 ± 0,7

Die Durchschnittswerte der Entzündungszellen waren bis auf den der Lymphozyten ($1,19 \pm 1,0$) kleiner als 1. Signifikanzen wurden keine gefunden.

Polymorphkernige Granulozyten: Die Werte der Polymorphkernigen Granulozyten spiegeln vor allem das Vorkommen von eosinophilen Granulozyten wider. Im Kompartiment A wurde dreimal der Score 5 (übersät) vergeben, da hier viele Zellen nahe von Gefäßeinsprossungen zu sehen waren. Dennoch war der Durchschnittswert der Granulozyten mit $0,46 \pm 0,1$ klein.

Lymphozyten: Diese Entzündungszellen waren im Vergleich zu den übrigen am meisten zu finden. So wurde im Bindegewebe jeweils der Mittelwert 1,00 errechnet, was dem Vorkommen von 1-5 Zellen um ein Implantat entspricht. An der Kontaktfläche des

Implantates zum Knochen wurden in der Gefäßnähe vermehrt Lymphozyten gesehen. Der Durchschnittswert der Lymphozyten ist der einzige der Entzündungszellen, welche größer als 1 war.

Plasmazellen: Das Vorkommen von Plasmazellen war in allen Kompartimenten sehr gering bis negativ. Der Durchschnittswert betrug $0,03 \pm 0,1$.

Makrophagen: Die Mittelwerte des Makrophagen- Aufkommens lagen zwischen $0,29 \pm 0,6$ und $0,58 \pm 0,7$. Nur im Kompartiment D, dem Bindegewebe nahe dem Implantat, weicht der Mittelwert ab. Grund hierfür ist das Vorkommen von Siderozyten, weshalb sechsmal der Score von 5 (übersät) und einmal der Score 3 vergeben wurde. Charakteristisch für Siderozyten ist ihre auf Grund von Hämosiderin gelbliche Färbung, welche bei Abbau von phagozytierten Erythrozyten entsteht.

Fremdkörperriesenzellen: Der Durchschnittswert der Fremdkörperriesenzellen war $0,67 \pm 0,7$. Bis auf den Mittelwert des Vorkommens im remodelierten Knochen ($1,42 \pm 1,2$) waren alle Mittelwerte kleiner als 1.

Fadenanker (Gruppe C): Die Mittelwerte und Standardabweichungen pro ausgewerteten Probenbereich und der Durchschnittswert dieser vier Kompartimente zeigt Tabelle 4.4.

Die zelluläre Evaluation der Fadenanker konnte auf Grund der histologischen Querschnitte nur im Knochen durchgeführt werden. Insgesamt rangierten die Mittelwerte der Entzündungszellen zwischen $0,00 \pm 0,0$ und $1,83 \pm 1,0$. Der Mittelwert der Lymphozyten im Kompartiment A muss bei der Beurteilung ausgeklammert werden, da hier Lymphozyten in Gefäßnähe gezählt wurden.

Polymorphkernige Granulozyten: Auch bei der Evaluation der Polymorphkernigen Granulozyten, welche das Vorkommen eosinophiler Granulozyten wiedergibt, wurden Granulozyten gefäßnah um die Fadenanker- Stifte im Kompartiment A gesehen (Score 5). Dieser Mittelwert betrug $1,17 \pm 2,0$. Der Durchschnittswert der Fadenanker- Stifte ist um 0,17 kleiner als der der Referenzschrauben.

Lymphozyten: Die Mittelwerte des Kompartiments A waren durch Lymphozyten, die gefäßnah lagen, bedingt. Die Durchschnittswerte der Lymphozyten waren größer als 1 (Fadenanker- Stift: $1,33 \pm 1,6$ / Fadenanker- Schraube: $1,59 \pm 1,8$) und zeigten eine Differenz von 0,26 zu Gunsten der Stifte.

Plasmazellen: Es konnten keine gefunden werden.

Tabelle 4.4: Mittelwerte, Standardabweichungen und Durchschnittswerte der zellulären Evaluation der Gruppe C (Fadenanker)

G r u p p e	Untergruppe	Fadenanker: Entzündungszellen				
		Kontaktfläche Knochen/ Implantat Kompartiment A	Remodellierter Knochen Kompartiment B	Kontaktfläche Bindegewebe/ Implantat Kompartiment C	Bindegewebe in Implantatnähe Kompartiment D	Durchschnitts- werte der 4 Kompartimente
Polymorphkernige Granulozyten						
C	C1	1,17 ± 2,0	0,17 ± 0,4			0,67 ± 1,2
	C2	1,00 ± 2,0	0,67 ± 1,2			0,84 ± 1,6
Lymphozyten						
C	C1	1,83 ± 2,2	0,83 ± 1,0			1,33 ± 1,6
	C2	2,17 ± 1,9	1,00 ± 1,7			1,59 ± 1,8
Plasmazellen						
C	C1	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0			0,00 ± 0,0
	C2	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0			0,00 ± 0,0
Makrophagen						
C	C1	0,00 ± 0,0	0,17 ± 0,4			0,08 ± 0,2
	C2	0,00 ± 0,0	0,67 ± 0,5			0,34 ± 0,3
Fremdkörperriesenzellen						
C	C1	0,33 ± 0,5	1,00 ± 1,1			0,67 ± 0,1
	C2	0,33 ± 0,5	1,17 ± 0,4			0,75 ± 0,5

C1= Fadenanker- Stifte; C2= Fadenanker- Schrauben

Makrophagen: Das Vorkommen der Makrophagen um Fadenanker war gering. An der Kontaktfläche von Implantat und Knochen konnten keine gesehen werden. Der Durchschnittswert der Fadenanker- Stifte war um 0,26 kleiner als der der Referenzschrauben.

Fremdkörperriesenzellen: Obwohl die Mittelwerte im Kompartiment B ca. 1 waren, waren die Durchschnittswerte der Fremdkörperriesenzellen um die Fadenanker nur 0,67 ± 0,1 (Fadenanker-Stifte) und 0,75 ± 0,5 (Fadenanker- Schrauben). Folglich war der Fadenanker- Stift von weniger Fremdkörperriesenzellen umgeben (Differenz 0,08) als die Referenzschrauben.

Zu bemerken ist, dass weniger Entzündungszellen um Fadenanker- Stifte als um Fadenanker- Schrauben zu finden waren. Weiter ist anzumerken, das Granulozyten im Vergleich zu allen anderen Implantaten bei Fadenankern am häufigsten vorkamen.

4.10 Resultate der Temperaturmessung

Der Ablauf der Temperaturanalyse verlief reibungslos. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der untersuchten Parameter können der Tabelle 4.5 entnommen werden.

Tabelle 4.5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Temperaturmessung

Parameter	DTmax (°C)	DT nach 60 Sekunden	t bis DTmax (Sek.)	Insertion (Sek.)
Mittelwert	11,3	4,0	4,8	2,5
Standard-abweichung	3,7	2,5	1,5	0,3

Im Mittel wurde die maximale Temperatur des Knochens während des Implantierens um $11,3 \pm 3,7$ °C erhöht. 60 Sekunden nach Beginn der Insertion war die Knochentemperatur $4,0 \pm 2,5$ höher als die Ausgangstemperatur. Die Diagramme der einzelnen Temperaturmessungen im Anhang (vgl. Abb. 14a & 14b) zeigen, dass die absoluten Maximaltemperaturen kleiner als 47°C waren. Die Insertion dauerte im Mittel $2,5 \pm 0,3$ Sekunden. Der Knochen hatte nach $4,8 \pm 1,5$ Sekunden seine maximale Temperaturdifferenz erreicht. Nur in vier Fällen wurde eine Temperatur höher als 45°C gemessen. Im Durchschnitt waren diese Temperaturen nach 2,75 Sekunden nach Implantationsbeginn auf 45 °C gefallen. 10,3 Sekunden nach Implantationsbeginn betrug die absolute Knochentemperatur 40°C. Die gemessene Temperatur entsprach nach durchschnittlich 26,9 Sekunden nach Insertion den Referenztemperaturen. Die Graphik (Abb.: 15) zeigt die statistische Verteilung der Messwerte.

5 Diskussion

5.1 Ziel der Studie

Mit der vorliegenden Studie konnte die Anwendungssicherheit und Biokompatibilität der BoneWelding®-Technologie in der Halswirbelsäule gezeigt werden. Die Analyse der Knochentemperatur während der Implantation von ultraschall-aktivierten Polymerstiften konnte erfolgreich durchgeführt werden. Folgende Fragestellungen konnten geklärt werden:

Plattenbefestigung (Gruppe A): Ein Vergleich von ultraschall-inserierten Polymerstiften zu klinisch bereits verwendeten Referenzschrauben zeigte weder einen Unterschied im Knochenumbau noch auf zellulärer Ebene. Auch eine vergleichsweise nahe Positionierung von zwei Polymerstiften beziehungsweise zweier Referenzschrauben veränderte die Knochenreaktion nicht.

Konvergierende Implantation (Gruppe B): Als zweites wurde die Knochenreaktion auf schräg inserierte Polymerstifte (ø 3,5 mm) bei doppelter Belastung untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass die Knochenreaktionen an den aufeinander treffenden Stiftspitzen denen entlang der Implantate glichen. Im Vergleich zu den 3,0 mm dicken PLA-Stiften der Gruppe A war der Saum des Knochenumbaus entlang der 3,5 mm dicken Polymerstifte geringgradig breiter. Entzündungszellen konnten auch in dieser Gruppe wenig gefunden werden.

Fadenanker (Gruppe C): Eine vergleichende Evaluation zwischen Fadenankerstiften und entsprechenden Fadenankerschrauben zeigte eine geringere Remodelierung des Knochens entlang der Stifte. Die Breite der umgebauten Knochenzone entlang der Implantate entsprach den Ergebnissen der Gruppe A. Wenn auch die Gesamtanzahl der Entzündungszellen um die Fadenankerschrauben sehr gering war, zeigte sie im Vergleich zu den anderen Implantaten die größten Werte.

Temperaturanalyse (Gruppe D): Die *in vivo* Temperaturmessungen (Gruppe D) zeigten mit Maximaltemperaturen von 36°C- 46 °C geringere Werte als die bei Bohrungen im Knochen entstehenden Temperaturen^{29,40,51,52}. Die gemessenen Temperaturen waren kleiner und kurzzeitiger als die zur Knochenresorption führenden 47°C⁷⁸.

5.2 Versuchsmodell

Für den Nachweis der Anwendungssicherheit neuer Implantationstechniken sind Tierstudien erforderlich. Hierfür hat sich das Schaf als phylogenetisch hoch stehendes Tier mit seiner Fähigkeit zur primären Knochenheilung und seinem ausgeprägten Havers'schen System als geeignetes Versuchstier erwiesen. Nicht nur die Knochenstruktur und die Remodelierungsrate von Schafen sondern auch die Beweglichkeit der Wirbelsäule ist gut vergleichbar mit der des Menschen. Für die Prüfung spinaler Applikationen eignet sich aufgrund der zum Menschen ähnlichen Eigenschaften besonders der dritte und vierte Halswirbel⁹²⁻⁹⁸. Neben der guten Vergleichbarkeit zwischen Mensch und Schaf sprachen auch der im Vergleich zur Lendenwirbelsäule einfachere chirurgische Zugang sowie die ausreichende Größe der Wirbelkörper für die gewählte Lokalisation C3 und C4. Um ausschließlich die Knochenreaktion auf Implantat und Insertionstechnik testen zu können, mussten bewegungsbedingte Heilungsstörungen ausgeschlossen werden. Durch Applikation der Implantate in den Halswirbelkörper ohne Verbindungen zwischen den einzelnen Halswirbeln konnte dieses gewährleistet werden.

Insgesamt wurden sieben Schafe verwendet und beide Ventralseiten der Wirbelkörper von C3 und C4 mit Implantaten versehen, um aus Tierschutzgründen so wenig Schafe wie möglich zu verwenden und dennoch genügend Daten für eine statistische Evaluation zu erhalten. Um eine optimale Vergleichbarkeit zu erlangen, wurden die als Referenz dienenden PLA- Schrauben beziehungsweise Fadenankerschrauben jeweils spiegelbildlich zu den Polymerstiften in die Wirbelsäulenkörper implantiert.

Das Biomaterial wird bereits klinisch erfolgreich angewendet^{18,29,53,71-75}. Auch ist die Verträglichkeit des Materials während der Degradation bekannt. Da in dieser Studie vor allem das Verhalten des Knochens der Wirbelkörper auf ultraschall- inserierte Implantate und damit Fragen der Knochenremodelierung, bzw. Knochenauf- oder -abbau interessierten, betrug der Beobachtungszeitraum zwei Monate. Dieser Beobachtungszeitraum hat sich beim Schaf bewährt, um diese Fragen zu beantworten^{96,99-101}.

Die Durchführung der *in vivo* Temperaturmessungen wurden in einem Tier vereint, um keine Variationen in der komplexen Durchführung zu erhalten und technische Fehlerquellen möglichst gering zu halten. Auch ethische Gründe sprachen dafür, möglichst die Anzahl der Versuchstiere gering zu halten.

5.3 Operations- und Implantationserfolg

Der einwandfreie Ablauf aller Operationen lässt auf ein professionelles Operations- und Anästhesieregime schließen. Die Spezialanfertigungen der Bohrlehren waren eine wichtige Voraussetzung für die präzisen Bohrungen der Löcher. Die postoperativen Röntgenbilder bestätigen die korrekte Lokalisation und Orientierung der Bohrlöcher. Dieses sowie die Absenz von Fissuren und Frakturen bestätigen die erfolgreiche Arbeit des Entwicklungs- und Operationsteams. Die einfache Handhabung der BoneWelding®-Technologie stieß bei den Chirurgen auf große Zustimmung. Obwohl das Ultraschall-Handstück überdimensional groß war, verlief die Insertion schnell und mühelos. Der reibungslose Ablauf der Operationen bestätigte die Wahl der Halswirbelsäule für diese Studie. Nachteilig an diesem Zugang war jedoch die erforderliche Rückenlagerung der Schafe, welches die Narkosedauer auf maximal 1,5 Stunden limitierte. Das Promontorium der Halswirbel war in den meisten Fällen so hervorstehend, dass die Ventralfläche der Wirbel nicht plan war, sondern die Hälften der Ventralfläche in einem 45° Winkel auf das Promontorium zuliefen. Dieser Winkel erschwerte die Implantation, da hierbei die langen Halsmuskeln heruntergedrückt werden musste, um senkrecht auf den Knochen zu treffen. Dieser Umstand wäre eine mögliche Erklärung des unterschiedlichen Implantationserfolges der verschiedenen Implantationskonzepte:

Plattenbefestigung (Gruppe A): Die Kopfschmelze eines der zwölf PLA- Stifte könnte durch eine Verklemmung in dem geringer dimensionierten Bohrloch und der daraus resultierenden Schmelze zwischen Sonotrode und Stift entstanden sein. Ob es einer Optimierung der Ultraschallaktivierung der PLA- Stifte bedarf, ist fraglich. Polymerstifte, die durch Kopfschmelze unbrauchbar geworden sind, können problemlos durch neue ersetzt werden. Die histologischen Schnitte zeigten, dass fünf von zwölf PLA- Stiften inkomplett in das Bohrloch versenkt wurden. Dieses könnte durch den schwierigen Implantationswinkel verursacht worden sein. Die Platten haben die Richtungsgebung dieser Stifte wahrscheinlich zusätzlich eingeschränkt, da diese inkomplette Insertion nur bei der Plattenbefestigung zu finden war. Das Ergebnis dieser Implantation ist kontrovers zu diskutieren: Zum einen kann argumentiert werden, dass ein Vorteil der BoneWelding®- Technologie darin besteht, dass auch eine Plattenbefestigung bei nicht senkrechter Implantation möglich sei. Dagegen könnte aber auch ein Stabilitätsverlust durch eine zu geringe Kontaktfläche zwischen Implantat und Knochen gesetzt werden. Da diese Studie keine biomechanische Untersuchung beinhaltet, ist dieses hier nicht abzuklären.

Konvergierende Implantation (Gruppe B): Wie auch in Gruppe A gab es bei der konvergierenden Implantation Probleme der Ultraschalleinwirkung. Gründe für diese zwei Abweichungen könnte der ungewohnte Umgang mit der BoneWelding®-Technologie oder auch der Unterschied zwischen den Durchmessern von Bohrloch und Implantat sein. Als Ursache wäre auch eine unzureichende Abstimmung zwischen Gerät und Implantat oder das unvorteilhaft große, unhandliche Handstück denkbar.

Fadenanker (Gruppe C): Die von Eckelt³ et al. bereits beschriebene Schwachstelle am Übergang vom Schraubenkopf zum Schaft zeigte sich auch in dieser Studie. Während bei Implantation der Fadenanker- Stifte einmal der Kopf abgebrochen ist, brach der Schraubenkopf in fünf von sechs Fällen ab. Eckelt beschreibt Scherkräfte als mögliche Gründe dieses Misserfolgs. In dieser Studie wurde die Implantation der Fadenanker-Schrauben durch gleichzeitiges Wegdrücken der Muskulatur zusätzlich erschwert. Dieser schwierige Winkel könnte auch der Grund für den Abbruch eines Stiftkopfes gewesen sein. Die Kopfschmelze eines Fadenanker- Stiftes könnte durch eine Verkeilung des Stiftes im Bohrloch entstanden sein. Auch hierfür wäre der schräge Implantationswinkel als Ursache möglich. Denkbar wäre auch, dass das Bohrloch für Faden und Stift zu klein gewählt worden war. Eventuell hat der Faden die Weiterleitung der Ultraschallenergie zur Stiftspitze behindert. Das Abscheren eines Fadenanker-Stiftes wurde durch den im Bohrloch abgebrochenen Bohrer bedingt. Das suboptimale Zusammenspiel zwischen zu aktivierenden Stiften und dem Ultraschallgerät könnte durch den ungewohnten Umgang mit der Technik bedingt sein. Eine Optimierung der Ultraschalleinwirkung durch vorhergehendes Training des Chirurgen wäre sinnvoll.

Temperaturmessung (Gruppe D): Das Anheften der Stifte am Ultraschallgerät entstand wahrscheinlich durch Erhärten des Polymerstiftes während der 90 Sekunden Messzeit. Da diese Probleme bei früherer Trennung von Stift und Sonotrode nicht auftraten (Gruppe B), brauchen diese bei Beurteilung der Implantationstechnik nicht berücksichtigt werden.

5.4 Postoperative Phase

Das Normalverhalten der Schafe in der postoperativen Phase bestätigt einen schonenden chirurgischen Eingriff sowie eine gute Durchführung der Narkose. Futter- und Wasseraufnahme sowie die Motilität der Schafe waren uneingeschränkt. Somit schien die Penetration der zur Plattenbefestigung dienenden Implantate in das For. transversarium keine Auswirkungen auf das Verhalten der Schafe gehabt zu haben.

5.5 Makroskopische Evaluation

Anzeichen für eine mangelhafte Biokompatibilität wie eine entzündliche Hyperämie, fibröse Abkapselung oder Nekrosen¹⁰² fanden sich bei keinem Implantat. Die Form und Konsistenz der Implantate waren unverändert wie auch die feste Verankerung im Knochen. Periostaler Kallus hat sich auf zwei Dreiecksplatten (Gruppe A) und um vier Polymerstifte (Gruppe B) gebildet: Bei Schaf 2240 war dieser Kallus am kaudalen Rand des dritten Halswirbels pflaumenkerngroß und umgab die Enden von zwei Polymerstiften (Gruppe B) und zwei unterschiedliche Fadenankern (Gruppe C). Am kranialen Rand des folgenden Wirbels befand sich ebenso ein prominenter periostaler das kraniale Polymerstiftpaar umgebender Kallus. Durch diese Erhebungen schien die Abwärtsbewegung der Wirbelsäule eingeschränkt. Die Ursache für die verstärkte Kallusbildung ist fraglich, besonders da zum einen verschiedene Implantate und Fäden beteiligt und zum anderen keines der Implantate locker waren. Da sonst keine weiteren Entzündungszeichen in diesem Bereich zu finden waren, kann diese Kallusbildung auch als Reaktion auf die chirurgische Intervention allein und muss nicht als Folge einer Abwehrreaktion angesehen werden.

5.6 Probenaufbereitung und Evaluation

Die Implantate enthaltenden Halswirbelsäulen konnten allen Schafen unversehrt entnommen werden. In einen Fadenanker wurde jedoch oberflächlich hinein geschnitten, welches aber die Auswertung der etwas tiefer liegenden Querschnitte nicht behinderte. Die Aufbereitung der Proben für die Histologie ist für unser Labor ein standardisiertes Verfahren, welches keine Probleme bereitete. Eine Herausforderung bestand darin die Längsschnitte der Duo- Implantate und der konvergierenden PLA- Stifte so aus den Proben zu sägen, dass beide Implantate gleichermaßen im Dickschnitt enthalten waren. Die geringe Größe der Implantate ließ nur einen Sägeschnitt pro Implantat zu, sodass ein Fehlschnitt den Verlust der Probe bedeutet hätte. Besonders die Anforderung Quer- und Längsschnitte aller Implantate der Gruppe A (Dreiecksplatte fixiert mit PLA- Stiften oder PLA- Schrauben) anzufertigen, forderte mehrmaliges Zusägen und erneutes Einbetten. Dank speziell angefertigter Sägehalterungen ist es gelungen alle Proben wie gewünscht zu sägen, sodass für die Auswertungen alle Schnitte zur Verfügung standen. Um die Fäden der Fadenanker in den histologischen Schnitten darstellen zu können, wurden diese quer geschnitten. Somit war von dieser Gruppe nur eine histologische Evaluation des Querschnittes im Knochengewebe und in den meisten Fällen ohne Fadenmaterial möglich. Da die Reaktionen des Fadenmaterials

jedoch hinlänglich auf Biokompatibilität durch die Hersteller untersucht, für unbedenklich befunden wurde und diese Materialien auch schon lange auf dem Markt und im klinischen Gebrauch sind, war mit keiner negativen Abwehrreaktion des Gewebes zu rechnen. In diesem Versuch ging es vor allem darum die Verankerung der Fäden im Wirbelkörper zu erreichen und dieses Ziel konnte erfüllt werden.

5.7 Histologische Evaluation

Für die Prüfung der Anwendungssicherheit von BoneWelding® in der Halswirbelsäule stellt die Biokompatibilität der Implantate einen wichtigen Aspekt dar. Diese wurde anhand histologischer Untersuchungen evaluiert.

5.7.1 Histomorphologische Untersuchung

Zeichen einer Unverträglichkeit der Implantate, beziehungsweise der Implantationstechnik, wie beispielsweise Osteolyse oder Fibrose entlang des Implantates konnte in keinem Fall gefunden werden. Vielmehr war in allen Histologieschnitten ein direkter Kontakt zwischen Implantat und Knochen sichtbar, welches ein Indiz einer guten Biokompatibilität der Implantate und ihrer Implantationstechnik ist. Auch der Geflechtknochen zwischen Dreiecksplatte und Knochenoberfläche sowie periostal an den Implantatenden bestätigte eine gute Knochenheilung, wenngleich sie auf Grund der zu durchwachsenden Strecke noch nicht vollständig abgeschlossen war. Die sehr gute Einheilung aller Implantate in den Knochen spiegelte sich in der gleichmäßigen Knochenneubildung entlang der Implantate wider, welche durch eine histomorphometrische Untersuchung gesondert quantifiziert wurde. Dieser neu gebildete Knochen zeigte in den van Kossa gefärbten Dünnschnitten eine hundertprozentige Mineralisation, welches auf eine unverzügerte Knochenheilung schließen lässt. Somit können Gründe verzögerter Integration von Implantaten wie entzündliche oder immunologische Reaktionen auf das Biomaterial oder ihrer Implantation ausgeschlossen werden. Interessanterweise füllten sich die an das Bohrloch angrenzenden aufgebohrten Spongiosahöhlen ebenfalls mit neuem Knochen, wobei auch alte Knochensplitter integriert wurden. Diese Füllung der Spongiosahöhlen bekräftigte die uneingeschränkte Einheilung der Implantate in den Knochen. Außerdem lässt dieses Phänomen vermuten, dass durch den neuen Knochen im Bereich des vorherigen Knochenmarks mehr direkter Kontakt zwischen Implantat und lamellären Knochengewebe entstanden war. Ob diese durchgängige Kontaktfläche

ohne Unterbrechung durch Knochenmarkhöhlen mehr Stabilität der Implantate bringt, wäre zu prüfen.

Plattenbefestigung (Gruppe A): Das Phänomen der Knochenfüllung aufgebohrter Spongiosahöhlen konnte deutlich häufiger bei implantierten Schrauben als bei eingebrachten Polymerstiften gesehen werden, da diese Höhlen bei Anwendung der BoneWelding®- Technologie direkt post implantationem mit dem Biomaterial gefüllt waren. Hieraus lässt sich schließen, dass während die Kontaktfläche zwischen Schrauben und lamellären Knochen erst mit der Knochenneubildung wuchs, war durch Einschmelzen des Biomaterials in die angrenzenden Poren des Knochens schon Sekunden nach der ultraschall- unterstützten Insertion von PLA- Stiften eine große Kontaktfläche gegeben. Hierin könnte die im Vergleich zu Schrauben bessere biomechanische Stabilität von ultraschall- inserierten Polymerstiften begründet sein¹. Der genaue Vergleich der Kontaktflächen sowie die biomechanischer Stabilität von Schrauben und Stiften in der Wirbelsäule wäre mit einer weiteren Studie zu überprüfen. Um die Knochenreaktion auch nach stärkerer Belastung durch Implantate prüfen zu können, wurden PLA- Schrauben oder PLA- Polymerstifte vergleichsweise nah zueinander parallel implantiert (Duo- Implantate). Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich bei beiden Implantationsformen alter Knochen mittig zwischen denen von remodelierten Knochen umsäumten Implantaten. Wie auch die Histomorphometrie belegt, ist die Knochenremodelierung zwischen zwei Implantaten nicht stärker als peripher. Die so gezeigte gute Biokompatibilität bei stärkerer Belastung des Knochengewebes erlaubt mehr Freiraum bei der Gestaltung späterer Applikationsformen.

Besonders hervorzuheben ist, dass sogar eine Penetration von Duo- Implantaten in das For. transversarium keine Einschränkung der Anwendungssicherheit von BoneWelding® bedingte. Das postoperative Normalverhalten sowie die histologisch nachgewiesene Biokompatibilität dieser PLA- Stifte und Schrauben bestätigten die Anwendungssicherheit.

Konvergierende Implantation (Gruppe B): Anhand der paarweise konvergierenden Polymerstifte wurde die Knochenreaktion unter doppelter Belastung geprüft und zeigte keine histomorphologischen Unterschiede zwischen den aufeinander treffende Stiftspitzen und weiter peripher gelegenen Bereichen. Zwischen den Stiften war unveränderter Knochen zu finden. Dieses gibt viel Freiraum für die Auswahl der Implantationsrichtung und Applikationsformen der Stifte.

Fadenanker (Gruppe C): Der auf Grund seiner beschriebenen guten Verträglichkeit ausgewählte schnell resorbierbare Faden, war nach der 2- monatigen Beobachtungszeit bereits resorbiert worden. Das Fehlen des Fadens schränkte die histologische Evaluation in keiner Weise ein. Die beschriebene Biokompatibilität der Implantate traf auch auf die Fadenanker zu. Die den Wachstumsfugen nah lokalisierten Implantate zeigten eine gute Biokompatibilität, was die Anwendungssicherheit dieser ultraschall- inserierten Fadenanker belegt.

5.7.2 Histomorphometrische Untersuchung

Gestützt auf die These, dass stärkere Belastungen des Knochengewebes eine Knochenheilung in einem weiteren Areal um das Implantat erfordert, wurde eine histomorphometrische Untersuchung der Breite des remodelierten Knochens entlang der Implantate durchgeführt, um die Auswirkungen der unterschiedlichen Implantate und ihrer Insertion quantifiziert vergleichen zu können.

Plattenbefestigung (Gruppe A): Die gemessenen Breiten des Knochenumbaus entlang der zur Plattenbefestigung dienenden PLA- Schrauben und PLA- Stifte waren einander sehr ähnlich. Während der die Duo- Stifte umsäumende Knochenumbau minimal kleiner war als derjenige um die Referenzschrauben, so war die Remodelierung um die Mono- Stifte geringgradig breiter als um die Mono- Schrauben. Aus diesen gleich guten histomorphometrischen Ergebnissen lässt sich schließen, dass die Anwendung von ultraschall- inserierten Polymerstiften genauso sicher ist, wie die der bereits klinisch eingesetzten Referenzschrauben. Durch histomorphometrische Analyse der Knochenreaktion auf vergleichsweise nahe zueinander implantierte Stifte/Schrauben konnte gezeigt werden, dass eine 3,0 mm distanzierte Positionierung dieser Implantate keine stärkere Belastung für den Knochen bedeutete. Somit ist diese nahe Applikation von ultraschall- aktivierten Polymerstiften als sicher einzustufen.

Konvergierende Implantation (Gruppe B): Die gleich bleibende Breite der Knochenremodelierung entlang der konvergierenden Stifte spricht für die Anwendungssicherheit dieser schrägen Applikation. Auch bei diesem Implantationskonzept war der Knochenumbau im zentralen und peripheren Knochenbereich fast gleich. Ab einer Distanz von $4,04 \pm 0,9$ mm wurde der gesamte Knochen zwischen den Stiften remodeliert. Im Kontext mit dem wenigen Vorkommen von Abwehrzellen ist diese Remodelierung als normale Knochenheilung einzustufen.

Fadenanker (Gruppe C): Die Breite der Remodelierungszone um die ultraschall-inserierten Fadenanker ist geringer als die der Referenzschrauben. Somit wäre die Anwendung der BoneWelding®- Technologie zur Implantation von Fadenankern derjenigen der klinisch bereits verwendeten Fadenankerschrauben vorzuziehen.

5. 7. 3 Histologisch- zelluläre Untersuchung

Die Durchschnittswerte der Abwehrzellen waren fast alle kleiner als Score 1 (0-1 Zelle pro Implantat). Ein Score größer als 1 (1-5 Zellen pro Implantat) war nur bei den Durchschnittswerten der Lymphozyten um Fadenanker und Duo- Polymerstifte zu finden. Dieses minimale Vorkommen von Abwehrzellen belegt die Biokompatibilität aller Implantate. Somit kann in keinem Fall von einer Entzündung gesprochen werden und das geringe Vorkommen dieser Entzündungszellen ist vielmehr Ausdruck normaler Knochenheilung.

Plattenbefestigung (Gruppe A): Zu erwähnen ist, dass vermehrt Makrophagen im remodelierten Knochen um Mono- Schrauben und Mono- Stifte gefunden wurden. Makrophagen, die im Knochen im Zusammenhang mit Biomaterialien alleine auftreten, sind Ausdruck von physiologischem Materialabbau und Knochenheilung und sind nicht Zeugnis einer entzündlichen oder immunologischen Reaktion^{103,104}. Makrophagen im Bindegewebe konnten kaum gefunden werden, welches auch dort die Absenz einer entzündlichen Reaktion bestätigt. Für den Vergleich der Implantationstechniken wurden die Ergebnisse der zellulären Auswertung von PLA- Stiften denen ihrer Referenzschrauben gegenüber gestellt. Auf Grund verschwindend kleiner Unterschiede dieser Ergebnisse sowie keiner erkennbaren Tendenz sind die Implantationstechniken aufgrund der zellulären Evaluation als gleichwertig anzusprechen. Dieses bestätigt das Ergebnis der histomorphometrischen Evaluation. Ähnlich ist auch das Resultat des Vergleiches von Mono- Implantaten zu Duo- Implantaten. Die Wertdifferenzen zwischen diesen Applikationsformen waren so gering, dass ein vermehrtes Vorkommen von Abwehrzellen bedingt durch vergleichsweise nahe Positionierung der Implantate nicht festgestellt werden konnte.

Konvergierende Implantation (Gruppe B): Um die 3,5 mm dicken konvergierenden PLA- Stifte konnten vermehrt Siderozyten gefunden werden. Diese sind aber durch ihre Hämosiderin- Färbung Zeichen des chirurgischen Traumas, bzw. eine normale Begleiterscheinung eines jeden Hämatoms, und nicht Indiz einer Inkompatibilität des Biomaterials. Die histologisch- zelluläre Analyse zeigte ein sehr geringes Vorkommen

von Abwehrzellen, sodass die Anwendungssicherheit dieses Implantationskonzeptes als gegeben anzusehen ist.

Fadenanker (Gruppe C): Im Gegensatz zu Gruppe A zeigte sich bei den Fadenankern ein geringeres Vorkommen von Abwehrzellen um Fadenanker- Polymerstifte als um eingedrehte Fadenanker- Schrauben, welches bedeutet, dass die Biokompatibilität der Fadenankerstifte aus histologisch- zellulärer Sicht als besser anzusehen ist. Im Vergleich zu den restlichen Untergruppen hatten die Fadenanker- Schrauben in allen Zellkategorien die höchsten Werte, welches durch Fadenabbau bedingt sein könnte. Dieser Abbau erklärt aber nicht den Unterschied der Ergebnisse der Fadenanker zueinander. Die höheren Durchschnittswerte der Fadenanker könnten durch den Abbau des schnell resorbierbaren Fadens oder auch durch den vergleichsweise weniger perfekten Implantationsverlauf bedingt sein.

5.8 Temperaturanalyse

Die *in vivo* gemessenen Knochentemperaturen waren alle kleiner als die den Knochen schädigenden 47°C ⁷⁸. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die Ausgangstemperaturen bedingt durch den chirurgischen Zugang unterhalb der physiologischen Körpertemperatur von 37°C lagen. Bei Addition der analysierten maximalen Temperaturdifferenz zu der physiologischen Körpertemperatur würde die maximale Temperatur $48,3^{\circ}\text{C}$ betragen. Die Temperaturkurven zeigten einen rasanten Abfall der Temperatur, sodass bereits 2,75 Sekunden nach Implantationsbeginn höchstens 45°C beziehungsweise 40°C nach 10,3 Sekunden ermittelt wurden. Diese Werte sind deutlich geringer als die Knochennekrose und Zelltod induzierenden Temperaturen von $50\text{-}55^{\circ}\text{C}$ für 30 Sekunden⁷⁹⁻⁸¹ beziehungsweise als die zur Knochenresorption führenden 47°C für 1 Minute⁷⁸, welches Eriksson et al. mit einer *in vivo* Studie am Kaninchen gezeigt hat. Die Ergebnisse der Temperaturanalyse zeigten, dass durch Anwendungen der BoneWelding®- Technologie nur geringe kurzzeitige Temperaturerhöhungen im Knochen bewirkt werden, die deutlich unterhalb der Knochennekrosen induzierenden Temperaturen liegen. Die Anwendung von BoneWelding® in der Halswirbelsäule unter dem Aspekt der Temperaturveränderungen ist somit als sicher einzustufen.

5.9 Schlussfolgerung

Mit der vorliegenden Tierstudie konnte die Anwendungssicherheit und Biokompatibilität der BoneWelding®-Technologie in der Halswirbelsäule nachgewiesen werden. Alle untersuchten Implantate zeigten eine exzellente Integration im Knochen bei minimalem Vorkommen von Abwehrzellen. Die zur Fixation von Platten oder Fäden im Knochen dienenden PLA- Stifte zeigten im Vergleich zu klinisch bereits angewendeten Referenzschrauben gleich gute (Plattenbefestigung) bis die BoneWelding®-Technologie favorisierende (Fadenanker) Ergebnisse. Die Einheilung von ultraschall- implantierten Polymerstiften zeigte sich sogar bei unmittelbar benachbarter Platzierung mit konventionellen Schrauben ebenbürtig. Selbst größere, schräg aufeinander treffende Implantate erzeugten keine Heilungsstörungen. Neben den histologischen Resultaten zeigten auch die während des Einbringens gemessenen Knochentemperaturen keine Einschränkungen für die Anwendung der BoneWelding®-Technologie. Die maximalen Temperaturen waren deutlich geringer und kurzzeitiger als diejenigen, die als kritisch für die Knochenheilung angesehen werden⁷⁸ und erzeugten histologisch keine Veränderungen. Aus den Resultaten der histologischen und der thermoanalytischen Evaluation lässt sich schließen, dass die Anwendungssicherheit von BoneWelding® in der Halswirbelsäule gegeben ist.

5.10 Perspektiven

Diese Studie war die erste Anwendung von BoneWelding® in der Wirbelsäule. Um die Biokompatibilität der Technologie ohne Einfluss von Mikrobewegungen testen zu können, wurde in dieser Pilotstudie noch keine Wirbelfusion durchgeführt, sondern die zu prüfenden Implantate ohne zusätzliches Frakturtrauma in die Wirbelkörper inseriert. Hierauf aufbauend wäre als nächster Schritt die Anwendbarkeit von BoneWelding® zur Unterstützung von Wirbelfusionen zu testen. Denkbar wäre der Einsatz bei Fusionen in Kombination mit rigider Fixation, um implantiertes Knochengewebe in Position zu halten. Eine weitere Applikation wäre eine schützende Abgrenzung zu Binde-, Narben- und anderen Gewebe an Knochenentnahmestellen. Für die Entwicklung zukünftiger Applikationsformen hat diese Studie bereits viel Freiraum geschaffen. Neben der Entwicklung spinaler Applikationen sollte auch das Handstück des stärkeren Ultraschallgerätes für die 3,0 mm oder 3,5 mm Polymerstifte an die Bedürfnisse des Chirurgen angepasst werden. Mit weiteren Studien wäre zu prüfen, ob die dieser Technologie zugeschriebenen Vorzüge der verbesserten biomechanischen Stabilität und kürzeren Operationsdauer auch für Anwendungen in der Wirbelsäule gelten.

6 Literaturverzeichnis

1. Ferguson SJ, Weber U, von Rechenberg B, et al: Enhancing the mechanical integrity of the implant-bone interface with BoneWelding technology: determination of quasi-static interfacial strength and fatigue resistance. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 77:13-20, 2006
2. Meissner H, Pilling E, Richter G, et al: Experimental investigations for mechanical joint strength following ultrasonically welded pin osteosynthesis. *J Mater Sci Mater Med* 19:2255-2259, 2008
3. Eckelt U, Nitsche M, Muller A, et al: Ultrasound aided pin fixation of biodegradable osteosynthetic materials in cranioplasty for infants with craniosynostosis. *J Craniomaxillofac Surg* 35:218-221, 2007
4. Pilling E, Meissner H, Jung R, et al: An experimental study of the biomechanical stability of ultrasound-activated pinned (SonicWeld Rx+Resorb-X) and screwed fixed (Resorb-X) resorbable materials for osteosynthesis in the treatment of simulated craniosynostosis in sheep. *Br J Oral Maxillofac Surg* 45:451-456, 2007
5. Reichwein A, Poeschl P, Seemann R, et al: First Report of an Innovative Angle Stable, Ultrasonic-Guided, Resorbable Osteosynthesis System for the Treatment of Midfacial Trauma. *J Oral Maxillofac Surg* 65:33e33, 2007
6. Abdel-Galil K, Lukota R: Fixation of comminuted diacapitular fractures of the manibular condyle with ultrasound-activated resorbable pins. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46:482-484, 2008
7. Pilling E, Mai R, Theissig F, et al: An experimental in vivo analysis of the resorption to ultrasound activated pins (Sonic weld) and standard biodegradable screws (ResorbX) in sheep. *Br J Oral Maxillofac Surg* 45:447-450, 2007
8. Eriksson A, Albrektsson T, Grane B, et al: Thermal injury to bone. A vital-microscopic description of heat effects. *Int J Oral Surg* 11:115-121, 1982
9. Mai R, Lauer G, Pilling E, et al: Bone welding--a histological evaluation in the jaw. *Ann Anat* 189:350-355, 2007
10. Cornwall GB, Ames CP, Crawford NR, et al: In vivo evaluation of bioresorbable polylactide implants for cervical graft containment in an ovine spinal fusion model. *Neurosurg Focus* 16:E5, 2004
11. Zhang XL, Wang SJ, Wang YL, et al: [The comparative study of effect of a modified open door laminoplasty using anchor method on axial symptoms and cervical curvature]. *Zhongguo Gu Shang* 21:759-761, 2008
12. Williams DF: On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* 29:2941-2953, 2008
13. Ramakrishna S, Huang Z-M, Kumar G, et al: *An Introduction to Biocomposites*, Imperial College Press, 2004
14. Neidlinger-Wilke C: *Biokompatibilität von Implantatmaterialien*. Ulm, Universität Ulm,
15. Temenoff JS, Mikos AG: Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering. *Biomaterials* 21:2405-2412, 2000

16. Thomson R, C., Wake MC, Yaszemski M, J., et al: Biodegradable polymer scaffolds to regenerate organs. Springer Verlag, Berlin/ Hamburg, 1995
17. Helmus MN, Gibbons DF, Cebon D: Biocompatibility: meeting a key functional requirement of next-generation medical devices. *Toxicol Pathol* 36:70-80, 2008
18. Aryan HE, Lu DC, Acosta FL, Jr., et al: Bioabsorbable anterior cervical plating: initial multicenter clinical and radiographic experience. *Spine* 32:1084-1088, 2007
19. Branch CL, Jr.: Anterior cervical fusion: the case for fusion without plating. *Clin Neurosurg* 45:22-24; discussion 21, 1999
20. Fearon JA, Munro IR, Bruce DA: Observations on the use of rigid fixation for craniofacial deformities in infants and young children. *Plast Reconstr Surg* 95:634-637; discussion 638, 1995
21. Paramore CG, Dickman CA, Sonntag VK: Radiographic and clinical follow-up review of Caspar plates in 49 patients. *J Neurosurg* 84:957-961, 1996
22. Wigfield CC, Nelson RJ: Nonautologous interbody fusion materials in cervical spine surgery: how strong is the evidence to justify their use? *Spine* 26:687-694, 2001
23. Yu JC, Bartlett SP, Goldberg DS, et al: An experimental study of the effects of craniofacial growth on the long-term positional stability of microfixation. *J Craniofac Surg* 7:64-68, 1996
24. Kostuik JP, Connolly PJ, Esses SI, et al: Anterior cervical plate fixation with the titanium hollow screw plate system. *Spine* 18:1273-1278, 1993
25. Zaveri GR, Ford M: Cervical spondylosis: the role of anterior instrumentation after decompression and fusion. *J Spinal Disord* 14:10-16, 2001
26. Riley LH, 3rd, Skolasky RL, Albert TJ, et al: Dysphagia after anterior cervical decompression and fusion: prevalence and risk factors from a longitudinal cohort study. *Spine* 30:2564-2569, 2005
27. Acero J, Calderon J, Salmeron JJ, et al: The behaviour of titanium as a biomaterial: microscopy study of plates and surrounding tissues in facial osteosynthesis. *J Craniomaxillofac Surg* 27:117-123, 1999
28. Claes LE, Ignatius AA, Rehm KE, et al: New bioresorbable pin for the reduction of small bony fragments: design, mechanical properties and in vitro degradation. *Biomaterials* 17:1621-1626, 1996
29. Vaccaro AR, Carrino JA, Venger BH, et al: Use of a bioabsorbable anterior cervical plate in the treatment of cervical degenerative and traumatic disc disruption. *J Neurosurg* 97:473-480, 2002
30. Bostman O, Hirvensalo E, Partio E, et al: Impact of the use of absorbable fracture fixation implants on consumption of hospital resources and economic costs. *J Trauma* 31:1400-1403, 1991
31. Bostman OM: Metallic or absorbable fracture fixation devices. A cost minimization analysis. *Clin Orthop Relat Res*:233-239, 1996
32. Dennis S, Watkins R, Landaker S, et al: Comparison of disc space heights after anterior lumbar interbody fusion. *Spine* 14:876-878, 1989

33. Goh JC, Wong HK, Thambyah A, et al: Influence of PLIF cage size on lumbar spine stability. *Spine* 25:35-39; discussion 40, 2000
34. Brodke DS, Dick JC, Kunz DN, et al: Posterior lumbar interbody fusion. A biomechanical comparison, including a new threaded cage. *Spine* 22:26-31, 1997
35. Burger EH, Klein-Nulend J, Veldhuijzen JP: Mechanical stress and osteogenesis in vitro. *J Bone Miner Res* 7 Suppl 2:S397-401, 1992
36. Carter DR, Wong M: Mechanical stresses and endochondral ossification in the chondroepiphysis. *J Orthop Res* 6:148-154, 1988
37. McAfee PC, Cunningham BW, Lee GA, et al: Revision strategies for salvaging or improving failed cylindrical cages. *Spine* 24:2147-2153, 1999
38. McAfee PC, Farey ID, Sutterlin CE, et al: 1989 Volvo Award in basic science. Device-related osteoporosis with spinal instrumentation. *Spine* 14:919-926, 1989
39. Ohlin A, Karlsson M, Duppe H, et al: Complications after transpedicular stabilization of the spine. A survivorship analysis of 163 cases. *Spine* 19:2774-2779, 1994
40. van Dijk M, Smit TH, Sugihara S, et al: The effect of cage stiffness on the rate of lumbar interbody fusion: an in vivo model using poly(l-lactic Acid) and titanium cages. *Spine* 27:682-688, 2002
41. Pflugmacher R, Eindorf T, Scholz M, et al: [Biodegradable cage. Osteointegration in spondylodesis of the sheep cervical spine]. *Chirurg* 75:1003-1012, 2004
42. Brodke DS, Gollogly S, Alexander Mohr R, et al: Dynamic cervical plates: biomechanical evaluation of load sharing and stiffness. *Spine* 26:1324-1329, 2001
43. Ciccone WJ, Motz C, Bentley C, et al: Bioabsorbable Implants in Orthopaedics: New Developments and Clinical Applications. *J Am Acad Orthop Surg* 9:280-288, 2001
44. Ames CP, Cornwall GB, Crawford NR, et al: Feasibility of a resorbable anterior cervical graft containment plate. *J Neurosurg* 97:440-446, 2002
45. Vaccaro AR, Madigan L: Spinal applications of bioabsorbable implants. *Orthopedics* 25:s1115-1120, 2002
46. Lin KY, Bartlett SP, Yaremchuk MJ, et al: An experimental study on the effect of rigid fixation on the developing craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg* 87:229-235, 1991
47. Brooke NS, Rorke AW, King AT, et al: Preliminary experience of carbon fibre cage prostheses for treatment of cervical spine disorders. *Br J Neurosurg* 11:221-227, 1997
48. Schulte M, Schultheiss M, Hartwig E, et al: Vertebral body replacement with a bioglass-polyurethane composite in spine metastases--clinical, radiological and biomechanical results. *Eur Spine J* 9:437-444, 2000
49. Kohn J, R L: Bioresorbable and bioerodible materials. San Diego, Academic Press, 1996, pp 64-73

50. Rehm KE, Helling HJ, Claes L: [Report of the Biodegradable Implants Study Group]. *Aktuelle Traumatol* 24:70-73, 1994
51. Peltoniemi HH, Tulamo RM, Pihlajamäki HK, et al: Consolidation of craniotomy lines after resorbable polylactide and titanium plating: a comparative experimental study in sheep. *Plast Reconstr Surg* 101:123-133, 1998
52. van Sliedregt A, Hesselting SC, Knoek M, et al: Intraperitoneal injection of four polylactide particulates, in 17th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, Scottsdale, p 246
53. Couture DE, Branch CL, Jr.: Posterior lumbar interbody fusion with bioabsorbable spacers and local autograft in a series of 27 patients. *Neurosurg Focus* 16:E8, 2004
54. Prokop A, Jubel A, Helling HJ, et al: Soft tissue reactions of different biodegradable polylactide implants. *Biomaterials* 25:259-267, 2004
55. Kääb MJ: Möglichkeiten und Grenzen minimal-invasiver Schulterchirurgie, in Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Berlin, FU Berlin, 2005
56. Mazzone R, Paza AO, Spagnoli DB: A retrospective evaluation of rigid fixation in orthognathic surgery using a biodegradable self-reinforced (70L:30DL) polylactide. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33:664-669, 2004
57. Turvey TA, Bell RB, Phillips C, et al: Self-reinforced biodegradable screw fixation compared with titanium screw fixation in mandibular advancement. *J Oral Maxillofac Surg* 64:40-46, 2006
58. Yerit KC, Hainich S, Enislidis G, et al: Biodegradable fixation of mandibular fractures in children: stability and early results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100:17-24, 2005
59. Yerit KC, Hainich S, Turhani D, et al: Stability of biodegradable implants in treatment of mandibular fractures. *Plast Reconstr Surg* 115:1863-1870, 2005
60. Ylikontiola L, Sundqvist K, Sandor GK, et al: Self-reinforced bioresorbable poly-L/DL-lactide [SR-P(L/DL)LA] 70/30 miniplates and miniscrews are reliable for fixation of anterior mandibular fractures: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 97:312-317, 2004
61. Al-Sukhun J, Lindqvist C: A comparative study of 2 implants used to repair inferior orbital wall bony defects: autogenous bone graft versus bioresorbable poly-L/DL-Lactide [P(L/DL)LA 70/30] plate. *J Oral Maxillofac Surg* 64:1038-1048, 2006
62. Al-Sukhun J, Tornwall J, Lindqvist C, et al: Bioresorbable poly-L/DL-lactide (P[L/DL]LA 70/30) plates are reliable for repairing large inferior orbital wall bony defects: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 64:47-55, 2006
63. Bell RB, Kindsfater CS: The use of biodegradable plates and screws to stabilize facial fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 64:31-39, 2006
64. Enislidis G, Yerit K, Wittwer G, et al: Self-reinforced biodegradable plates and screws for fixation of zygomatic fractures. *J Craniomaxillofac Surg* 33:95-102, 2005

65. Voutilainen NH, Jukkala-Partio K, Rokkanen PU: Arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint in patients with rheumatoid arthritis with bioabsorbable self-reinforced poly(L/DL)lactide 70:30 screw fixation- a preliminary report. *The Foot* 12:233-241, 2002
66. Krijnen MR, Mullender MG, Smit TH, et al: Radiographic, histologic, and chemical evaluation of bioresorbable 70/30 poly-L-lactide-CO-D, L-lactide interbody fusion cages in a goat model. *Spine* 31:1559-1567, 2006
67. Smit TH, Krijnen MR, van Dijk M, et al: Application of polylactides in spinal cages: studies in a goat model. *J Mater Sci Mater Med* 17:1237-1244, 2006
68. Thomas KA, Toth JM, Crawford NR, et al: Bioresorbable polylactide interbody implants in an ovine anterior cervical discectomy and fusion model: three-year results. *Spine* 33:734-742, 2008
69. Toth JM, Estes BT, Wang M, et al: Evaluation of 70/30 poly (L-lactide-co-D,L-lactide) for use as a resorbable interbody fusion cage. *J Neurosurg* 97:423-432, 2002
70. Welch WC, Cornwall GB, Toth JM, et al: Use of polylactide resorbable film as an adhesion barrier. *Orthopedics* 25:s1121-1130, 2002
71. Lowe TG, Coe JD: Bioresorbable polymer implants in the unilateral transforaminal lumbar interbody fusion procedure. *Orthopedics* 25:s1179-1183; discussion s1183, 2002
72. Austin RC, Branch CL, Jr., Alexander JT: Novel bioabsorbable interbody fusion spacer-assisted fusion for correction of spinal deformity. *Neurosurg Focus* 14:e11, 2003
73. Kuklo TR, Rosner MK, Polly DW, Jr.: Computerized tomography evaluation of a resorbable implant after transforaminal lumbar interbody fusion. *Neurosurg Focus* 16:E10, 2004
74. Vaccaro AR, Robbins MM, Madigan L, et al: Early findings in a pilot study of anterior cervical fusion in which bioabsorbable interbody spacers were used in the treatment of cervical degenerative disease. *Neurosurg Focus* 16:E7, 2004
75. Vaccaro AR, Singh K, Haid R, et al: The use of bioabsorbable implants in the spine. *Spine J* 3:227-237, 2003
76. Neff A, Muhlberger G, Karoglan M, et al: [Stability of osteosyntheses for condylar head fractures in the clinic and biomechanical simulation]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 8:63-74, 2004
77. Ricalde P, Engroff SL, Von Fraunhofer JA, et al: Strength analysis of titanium and resorbable internal fixation in a mandibulotomy model. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1180-1183, 2005
78. Eriksson AR, Albrektsson T: Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent* 50:101-107, 1983
79. Edelman LS, Shao W, Miller S, et al: The 1997 Lindberg Award. Effects of burn injury on bone and growth in a mouse model. *J Burn Care Rehabil* 18:483-489, 1997

80. O'Connell-Rodwell CE, Shriver D, Simanovskii DM, et al: A genetic reporter of thermal stress defines physiologic zones over a defined temperature range. *Faseb J* 18:264-271, 2004
81. Lundskog J: Heat and bone tissue. An experimental investigation of the thermal properties of bone and threshold levels for thermal injury. *Scand J Plast Reconstr Surg* 9:1-80, 1972
82. Berman AT, Reid JS, Yanicko DR, Jr., et al: Thermally induced bone necrosis in rabbits. Relation to implant failure in humans. *Clin Orthop Relat Res*:284-292, 1984
83. Eriksson RA, Albrektsson T, Magnusson B: Assessment of bone viability after heat trauma. A histological, histochemical and vital microscopic study in the rabbit. *Scand J Plast Reconstr Surg* 18:261-268, 1984
84. Li S, Chien S, Branemark PI: Heat shock-induced necrosis and apoptosis in osteoblasts. *J Orthop Res* 17:891-899, 1999
85. Liebich H-G: Funktionelle Histologie der Haussäugetiere. Stuttgart, Schattauer, 1999
86. Eriksson AR, Albrektsson T, Albrektsson B: Heat caused by drilling cortical bone. Temperature measured in vivo in patients and animals. *Acta Orthop Scand* 55:629-631, 1984
87. Krause WR, Bradbury DW, Kelly JE, et al: Temperature elevations in orthopaedic cutting operations. *J Biomech* 15:267-275, 1982
88. Matthews LS, Green CA, Goldstein SA: The thermal effects of skeletal fixation-pin insertion in bone. *J Bone Joint Surg Am* 66:1077-1083, 1984
89. Matthews LS, Hirsch C: Temperatures measured in human cortical bone when drilling. *J Bone Joint Surg Am* 54:297-308, 1972
90. Birkenhauer B, Bräuer T, Schlenzka R: Physiologie und Morphologie der knöchernen Heilung. *Wund Forum*, 1997
91. Jerosch J, Bader A, Uhr G: Knochen: Curason Taschenatlas Spezial. Stuttgart, Thieme Verlag, 2002
92. Kandziora F, Pflugmacher R, Scholz M, et al: Comparison between sheep and human cervical spines: an anatomic, radiographic, bone mineral density, and biomechanical study. *Spine* 26:1028-1037, 2001
93. Kuemmerle JM, Oberle A, Oechslin C, et al: Assessment of the suitability of a new brushite calcium phosphate cement for cranioplasty - an experimental study in sheep. *J Craniomaxillofac Surg* 33:37-44, 2005
94. Lippuner K, Vogel R, Tepic S, et al: Effect of animal species and age on plate-induced vascular damage in cortical bone. *Arch Orthop Trauma Surg* 111:78-84, 1992
95. Nunamaker DM: Experimental models of fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*:S56-65, 1998
96. Theiss F, Apelt D, Brand B, et al: Biocompatibility and resorption of a brushite calcium phosphate cement. *Biomaterials* 26:4383-4394, 2005

97. Wilke HJ, Kettler A, Claes LE: Are sheep spines a valid biomechanical model for human spines? *Spine* 22:2365-2374, 1997
98. Wilke HJ, Kettler A, Wenger KH, et al: Anatomy of the sheep spine and its comparison to the human spine. *Anat Rec* 247:542-555, 1997
99. Apelt D, Theiss F, El-Warrak AO, et al: In vivo behavior of three different injectable hydraulic calcium phosphate cements. *J Biomater* 25 (7-8):1439-51, 2004
100. Doernberg MC, Rechenberg Bv, Böhner M, et al: In vivo behavior of calcium phosphate scaffolds with four different pore sizes. *Biomaterials* 27: 5186-5198, 2006
101. Langhoff JD, Kuemmerle JM, Mayer JA, et al: An ultrasound assisted anchoring technique (BoneWelding® Technology) for fixation of implants to bone – a histological pilot study in sheep. *TOORTHJ* 3:36-9, 2009
102. Oberle A, Theiss F, Böhner M, et al: [Investigation about the clinical use of brushite- and hydroxylapatite-cement in sheep]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 147:482-490, 2005
103. Lassus J, Salo J, Jiranek WA, et al: Macrophage activation results in bone resorption. *Clin Orthop Relat Res.* 352:7-15, 1998
104. Nuss K, Rechenberg Bv: Biocompatibility issues with modern implants in bone – a review for clinical orthopedics. *TOORTHJ.* 2:62-74, 2008

7 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria (Arterie)
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
CE	Conformité Européenne (Übereinstimmung mit EU- Richtlinien)
C3	Dritter Halswirbel
C4	Vierter Halswirbel
DT	Temperaturdifferenz
DTmax	maximale Temperaturdifferenz
Duo	Doppel
FDA	Food und Drug Administration
For.	Foramen (Loch)
i. m.	intramuskulär
I.U.	Internationale Einheiten
i. v.	intravenös
KGW	Körpergewicht
Mm.	Musculi (Muskeln)
Mono	Einzel
N.	Nervus (Nerv)
OP	Operation
PLA	Polylaktid
PLDLLA	Poly-(Levo-co-Dexter/Levo-Laktid) (Levo= linksdrehend; Dexter= rechtsdrehend)
PLDLLA 70/30	Poly-Levo(70%)-co-DexterLevo(30%)-Laktid
p. o.	per os
s. c.	subkutan
t	time
V.	Vena (Vene)

8 Anhang

8.1 Abbildungen

Abb. 1: Photos der Implantate:



a) Plattenbefestigung
mit Stiften &
Schrauben
(Gruppe A)

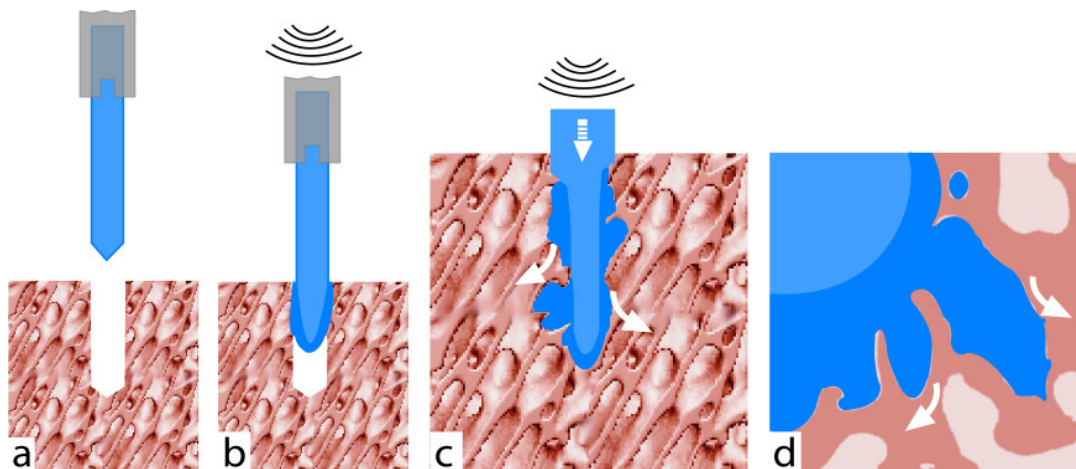


b) 3,5 mm PLA- Stift
für Konvergierende
Implantation
(Gruppe B)



c) Fadenanker
Stift & Schraube
(Gruppe C)

Abb. 2: Schematische Darstellung der BoneWelding® - Technologie



- a) Polymerstift vom Ultraschallgerät aufgenommen
- b) Die Friktion durch Ultraschall erzeugt eine Phasenveränderung des Stiftes an der Kontaktfläche mit dem Knochen
- c) Weiches Polymer dringt bis in die Poren des Knochens
- d) Sekunden nach Ende der Ultraschall-Einwirkung erhärtet das Polymer. Durch die Verteilung des Polylaktids in die Knochenporen entsteht eine große Kontaktfläche mit dem Knochen, welches Grund der nachgewiesenen hohen biomechanischen Stabilität ist.

Abb. 3: Schematische Darstellung der Implantationskonzepte

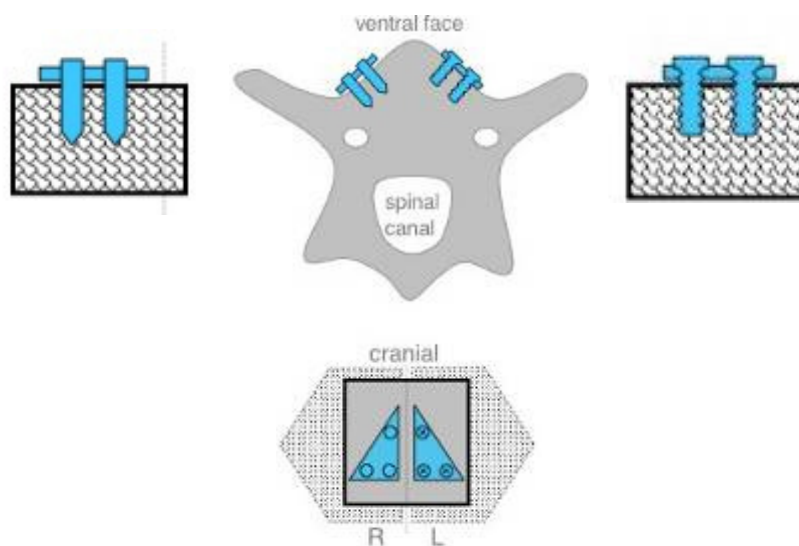


Abb. 3a:

Schematische Darstellung der Plattenbefestigung (Gruppe A)

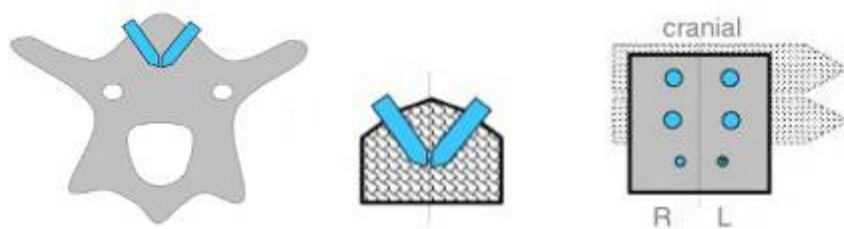


Abb. 3b:

Schematische Darstellung der Konvergierenden Implantation (Gruppe B)

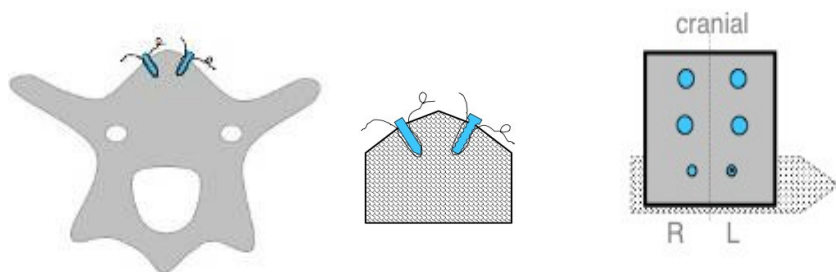


Abb. 3c:

Schematische Darstellung der Fadenanker (Gruppe C)

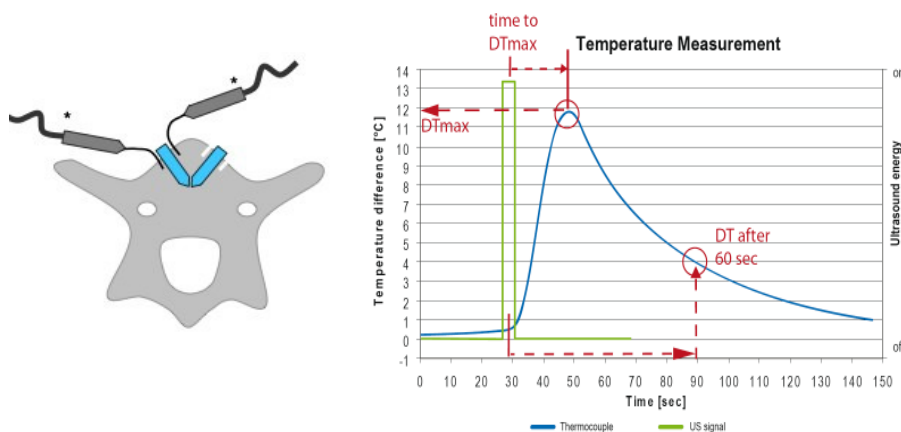


Abb. 3d:

Schematische Darstellung der Temperaturmessung (Gruppe D)

Abb. 4: Op- Photos



a)



b)

**Op- Photos der
Plattenbefestigung
(Gruppe A)**

- a) Platte fixiert mit
Polymerstiften
- b) Platte fixiert mit
PLA- Schrauben



c)



d)

**Op- Photos der
Konvergierenden
Implantation
(Gruppe B)**

- c) BoneWelding®
der 3,5 mm Stifte
- d) Implantierte
Stifte



e)



f)

**Op- Photos der
Fadenanker
(Gruppe C)**

- e) BoneWelding®
des Fadenankers
- f) Implantierte
Fadenanker

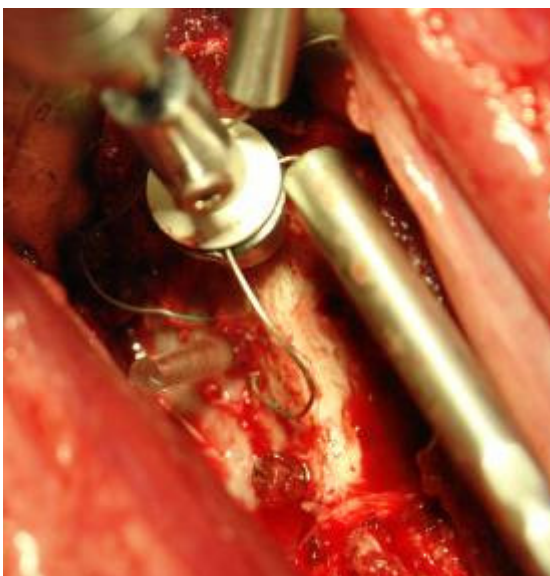
Abb. 5: Op- Photos der Temperaturanalyse



- a) Positionierung der Thermo-Sensoren vor dem BoneWelding® - Prozess (Gruppe D)



- b) Temperaturmessung während BoneWelding®



- c) Inserierter Polymer-Stift umgeben von Thermosensoren

Abb. 6: Photos post mortem

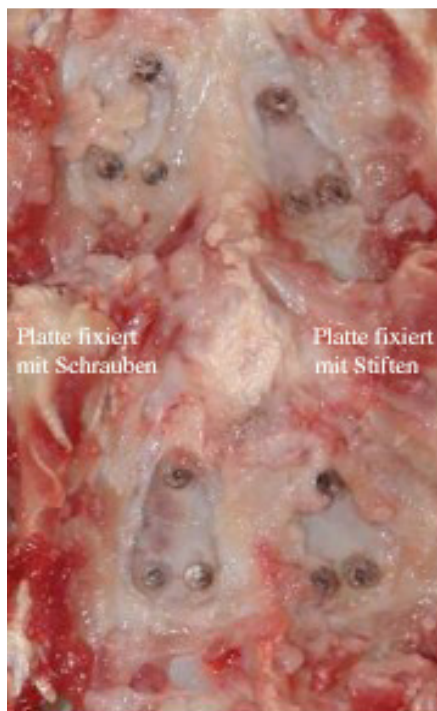


Abb. 6a:
Photo der Plattenbefestigung
post mortem
(Gruppe A)
Beobachtungszeit: 2 Monate

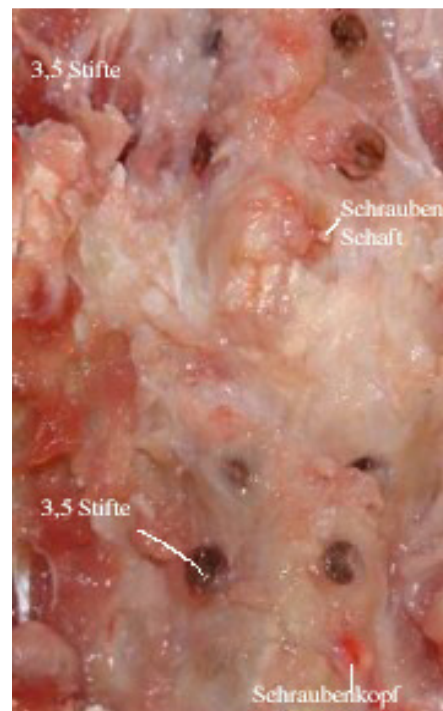


Abb. 6b:
Photo der Polymerstifte &
Fadenanker post mortem
(Gruppe B & C)
Beobachtungszeit: 2 Monate

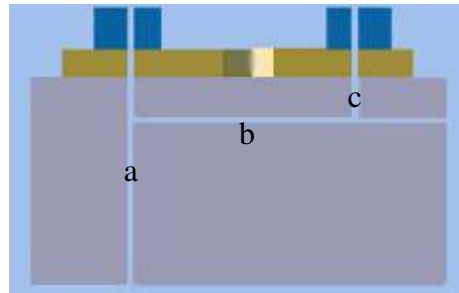


- 1 Kortex
- 2 Spongiosa
- 3 Löcher für Thermo-Sensoren
- 4 PLA (grün umrandet)



Abb. 6c & 6d:
Photos post mortem
Unmittelbar nach Temperaturmessung (Gruppe D)

Abb. 7:
Schnittführung zur
Probengewinnung
bei Gruppe A
(Plattenbefestigung mit
Schrauben oder Stiften)



- a) Längsschnitt durch Duo- Implantate
- b) Querschnitt durch Duo & Mono- Implantate
- c) Längsschnitt durch Mono- Implantate

Abb. 8: Histologie- Schnitte des Plattenbefestigung- Konzeptes (Gruppe A)

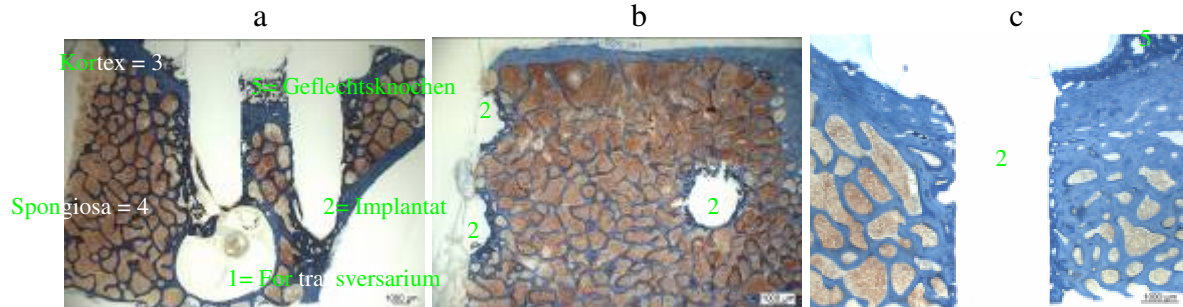


Abb. 8a: Längsschnitt
Duo- Stifte

Abb. 8b: Querschnitt
Duo & Mono- Stifte

Abb. 8c: Längsschnitt
Mono- Stift

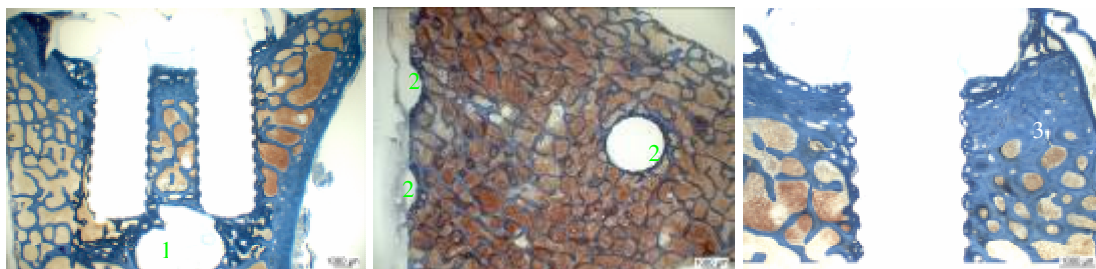


Abb. 8d: Längsschnitt
Duo- Schrauben

Abb. 8e: Querschnitt
Duo & Mono- Schrauben

Abb. 8f: Längsschnitt
Mono- Schraube

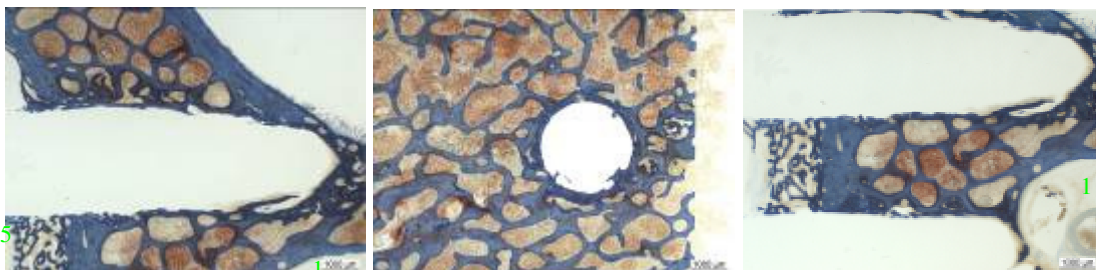


Abb. 8g: Längsschnitt
Fokus Duo- Stift

Abb. 8h: Querschnitt
Fokus Mono- Stift

Abb. 8i: Längsschnitt
Fokus Inter Duo- Stifte

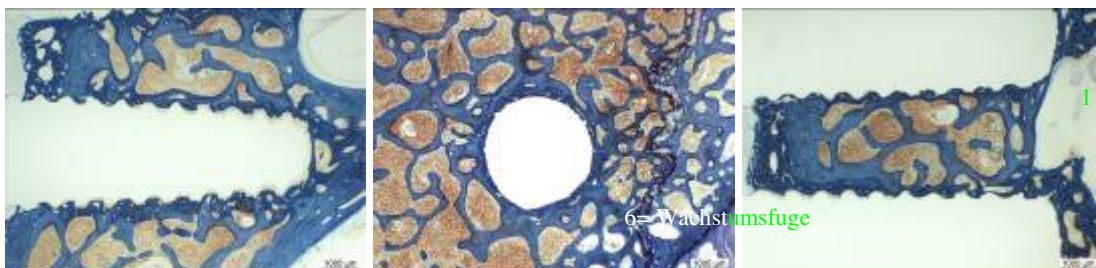


Abb. 8k: Längsschnitt
Fokus Duo- Schraube

Abb. 8l: Querschnitt
Fokus Mono- Schraube

Abb. 8m: Längsschnitt
Inter Duo- Schrauben

Abb. 9: Histologische Schnitte der Konvergierenden Implantation (Gruppe B)



Abb. 9a:
Längsschnitt durch konvergierendes
Stiftpaar (Gruppe B)

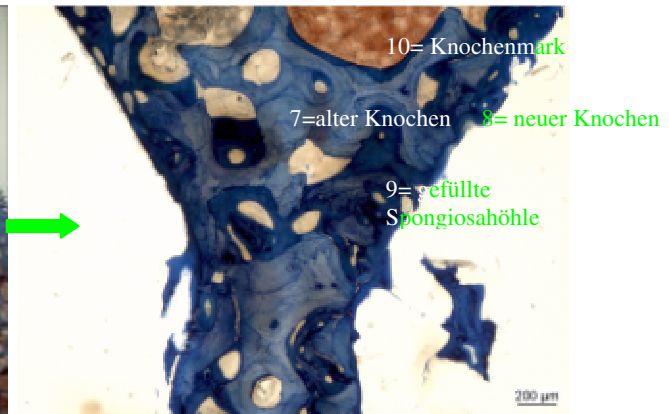


Abb. 9b:
Längsschnitt-
Fokus auf Stiftspitzen (Gruppe B)

Abb. 10: Histologische Schnitte der Fadenanker (Gruppe C)

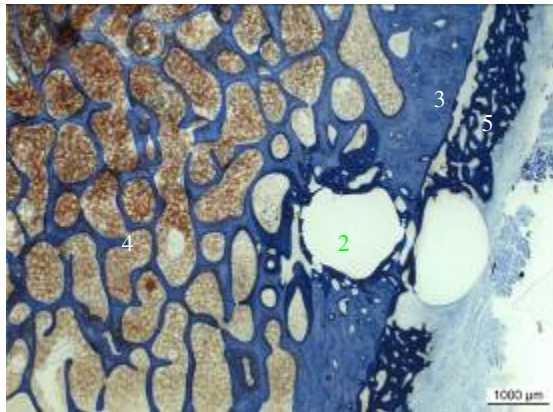


Abb. 10a:
Querschnitt durch Fadenanker-
Schraube in Ebene 1 (oberflächlich)
(Gruppe C)

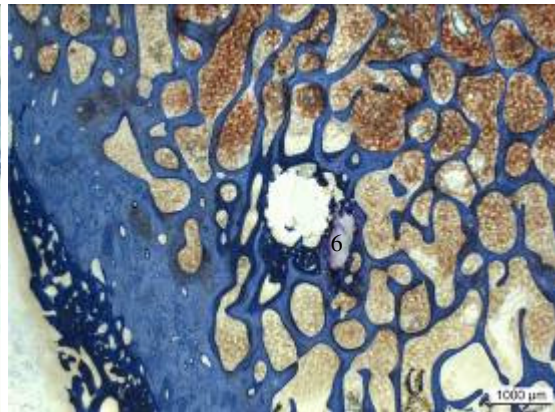


Abb. 10b:
Querschnitt durch Fadenanker-
Stift auf Ebene 1 (oberflächlich)
(Gruppe C)

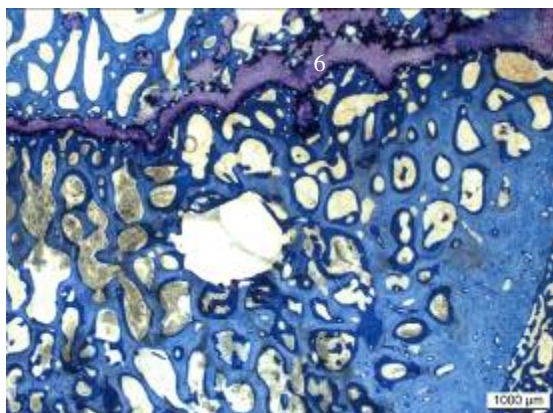


Abb. 10c:
Querschnitt durch Fadenanker-
Schraube in Ebene 2 (2 mm tiefer)
(Gruppe C)

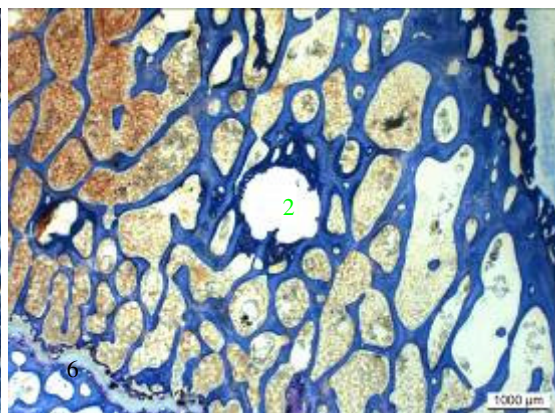


Abb. 10d:
Querschnitt durch Fadenanker-
Stift auf Ebene 2 (2 mm tiefer)
(Gruppe C)

Abb. 11: Darstellung der histomorphometrischen Auswertung
Messlinien der kortikalen (rot) und spongiosen (grün) Remodelierung



Abb. 11a:
Photo der Remodelierungsbreiten um Duo- Stift
Längsschnitt (Gruppe A)



Abb. 11b:
Photo der Remodelierungsbreiten um Duo- Schraube
Längsschnitt (Gruppe A)



Abb. 11c:
Photo der Remodelierungsbreiten um ø 3,5- Stift
Längsschnitt (Gruppe B)

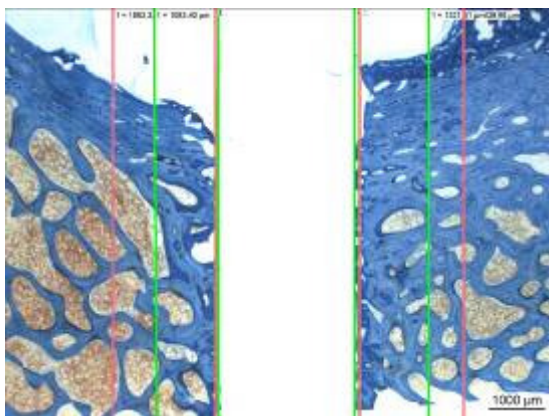


Abb. 11d:
Photo der Remodelierungsbreiten um
Mono- Stift - Längsschnitt
(Gruppe A)

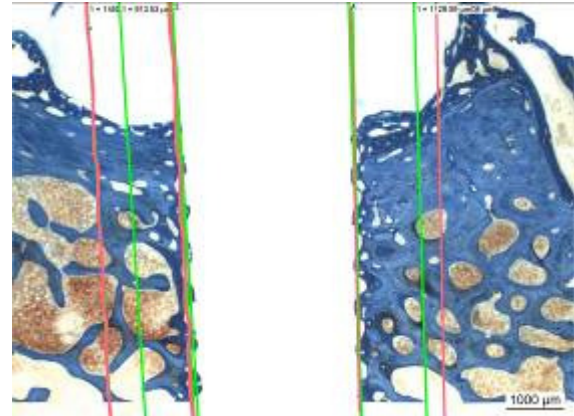


Abb. 11e:
Photo der Remodelierungsbreiten um
Mono- Schraube-Längsschnitt
(Gruppe A)

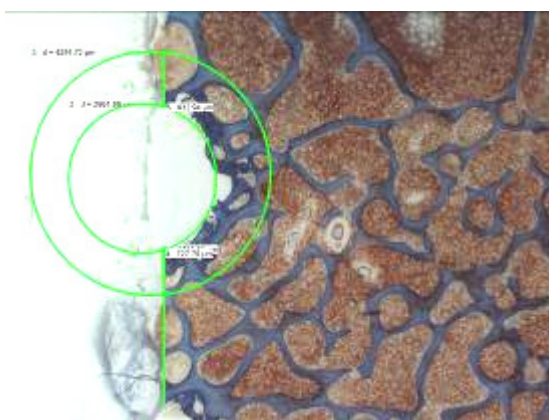


Abb. 11f:
Photo der Remodelierungsbreiten um
Duo- Stift - Querschnitt (Gruppe A)

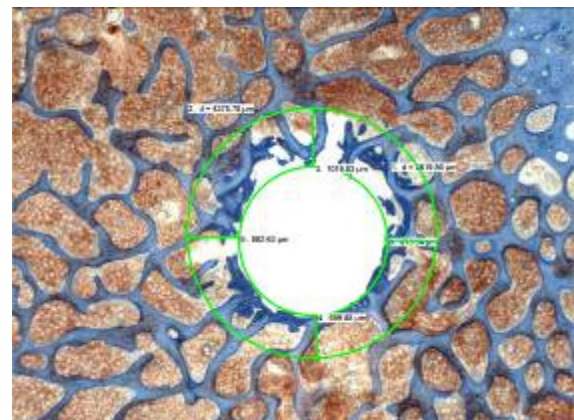
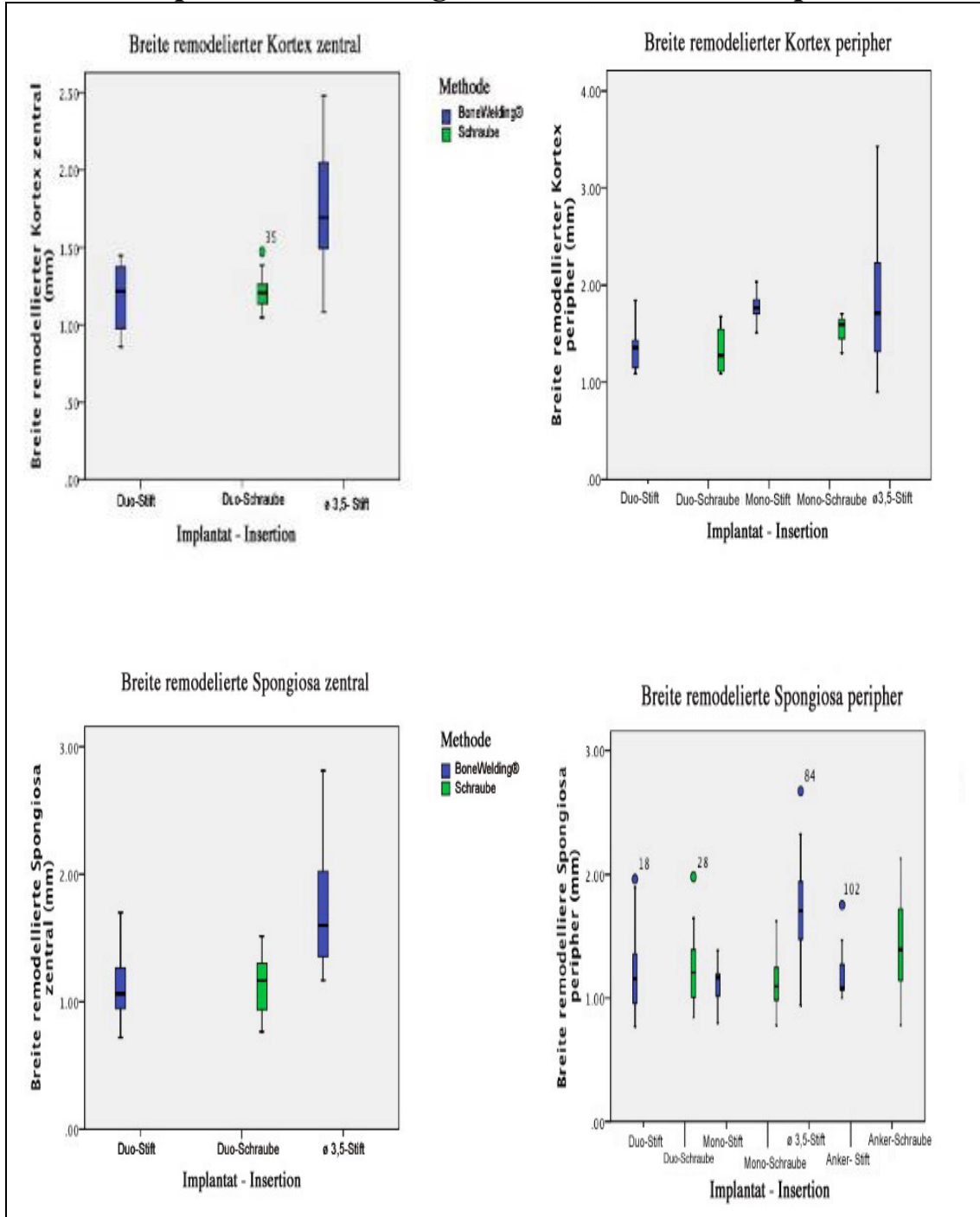


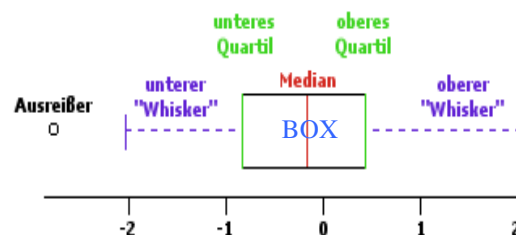
Abb. 11g:
Photo der Remodelierungsbreiten um
Mono- Stift - Querschnitt (Gruppe A)

Abb. 12: Graphische Darstellung (BoxPlots) der Histomorphometrie



Legende:

- **Box:** Bereich, wo die mittleren 50% der Daten liegen
- **Median:** Teilt die Box bei 50% und gibt so Auskunft, wie die mittleren 50% verteilt sind
- **Whisker:** Mittlere Ausreißer
- **Unteres Quartil:** Die kleinsten 25% der Datenwerte sind \leq diesem Kennwert
- **Oberes Quartil:** Die kleinsten 75% der Datenwerte sind \leq diesem Kennwert
- **Nummern:** Ausreißer



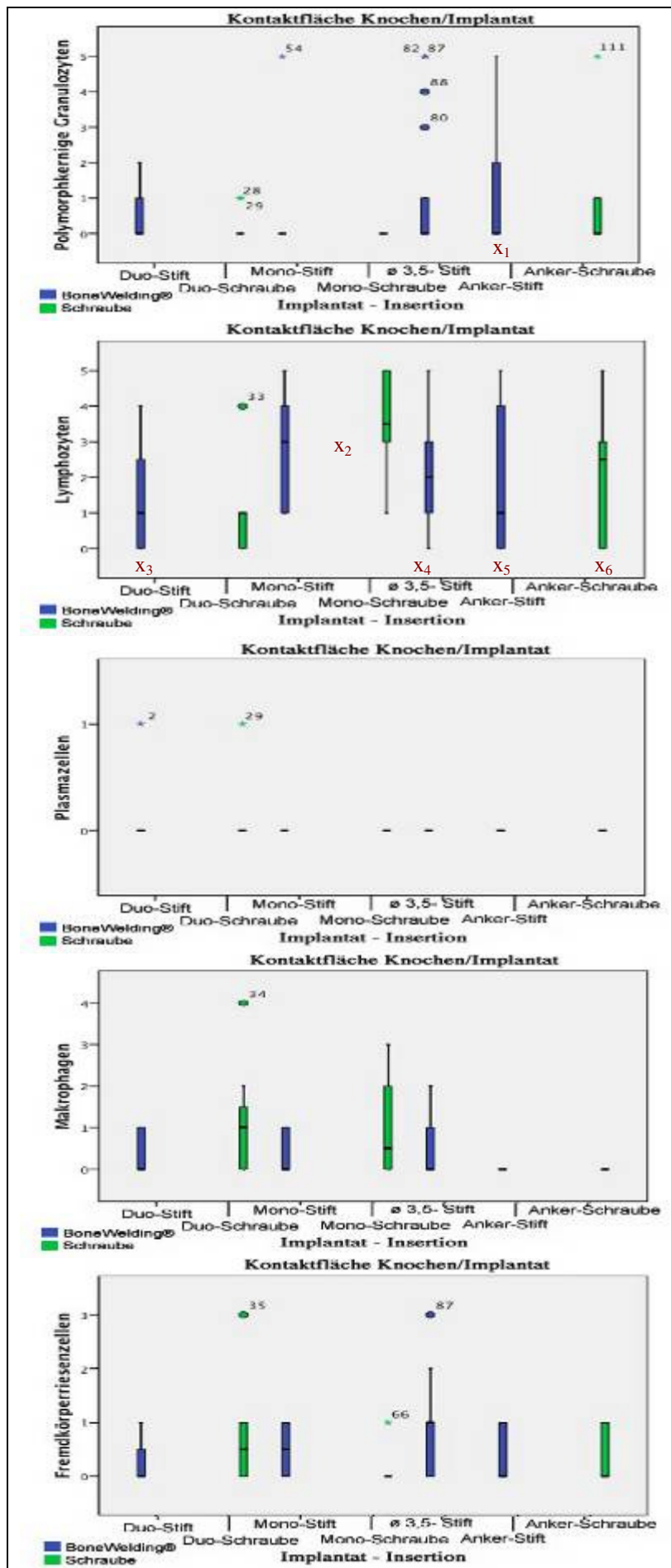


Abb. 13: Boxplots der histologisch-zellulären Resultate

Abb. 13a:

Graphische Darstellung (BoxPlots) der histo- zellulären Evaluation an der Kontaktfläche Knochen/Implantat (Kompartiment A)

Score: gemäß der ISO 10993-6

0: 0

1: 1- 5

2: 6- 10

3: 11- 15

4: 16- viele

5: übersät

/ Zellen pro Implantat

- x_1 : Gefäßnah
- x_2 : Statistisch signifikanter Unterschied nach Bonferroni ($p=0,017$) zwischen Duo- & Mono-Schrauben
- x_3 - x_6 : Gefäßnah

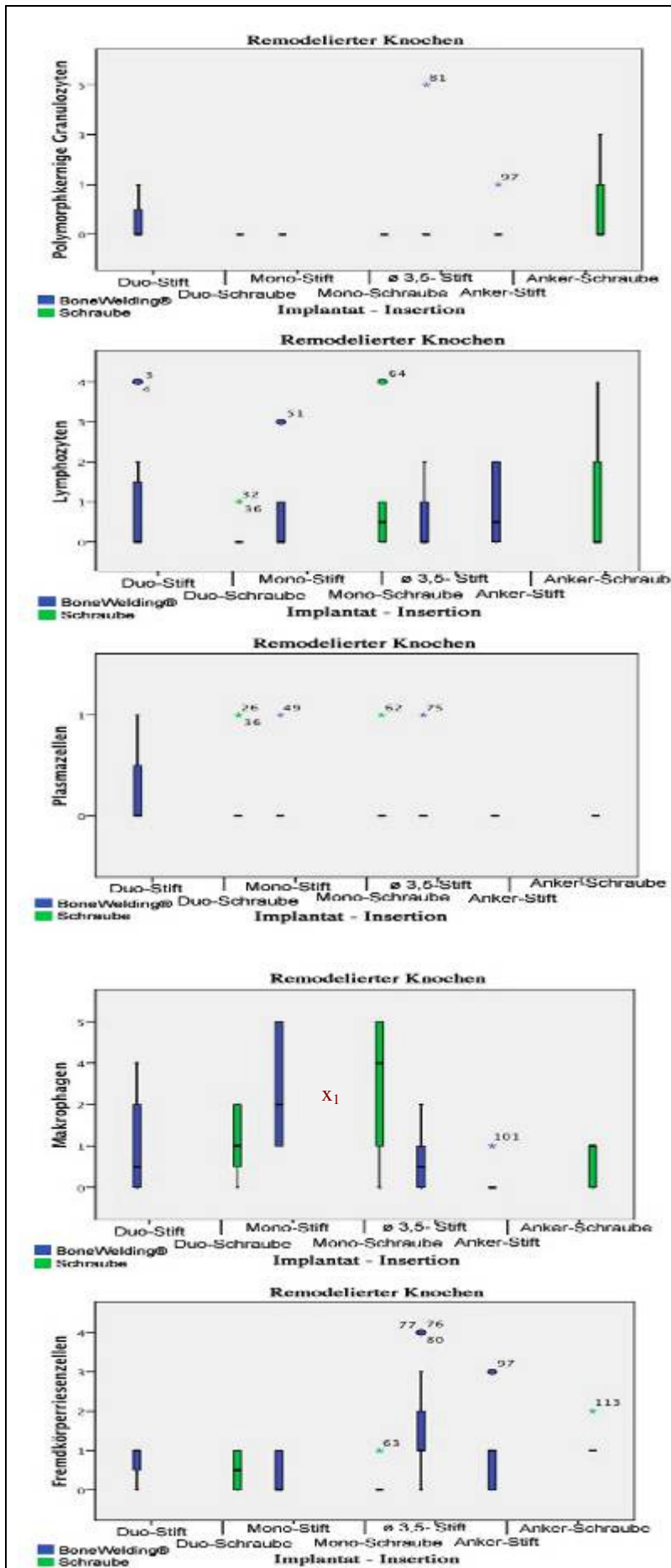


Abb. 13b:

Graphische Darstellung (BoxPlots) der histo- zellulären Evaluation im remodelierten Knochen (Kompartiment B)

Score: gemäß der ISO 10993-6

- 0: 0
- 1: 1- 5
- 2: 6- 10
- 3: 11- 15
- 4: 16- viele
- 5: übersät / Zellen pro Implantat

- x₁: Makrophagen um Mono- Implantate nur im Knochengewebe vermehrt vorhanden; nicht im Bindegewebe

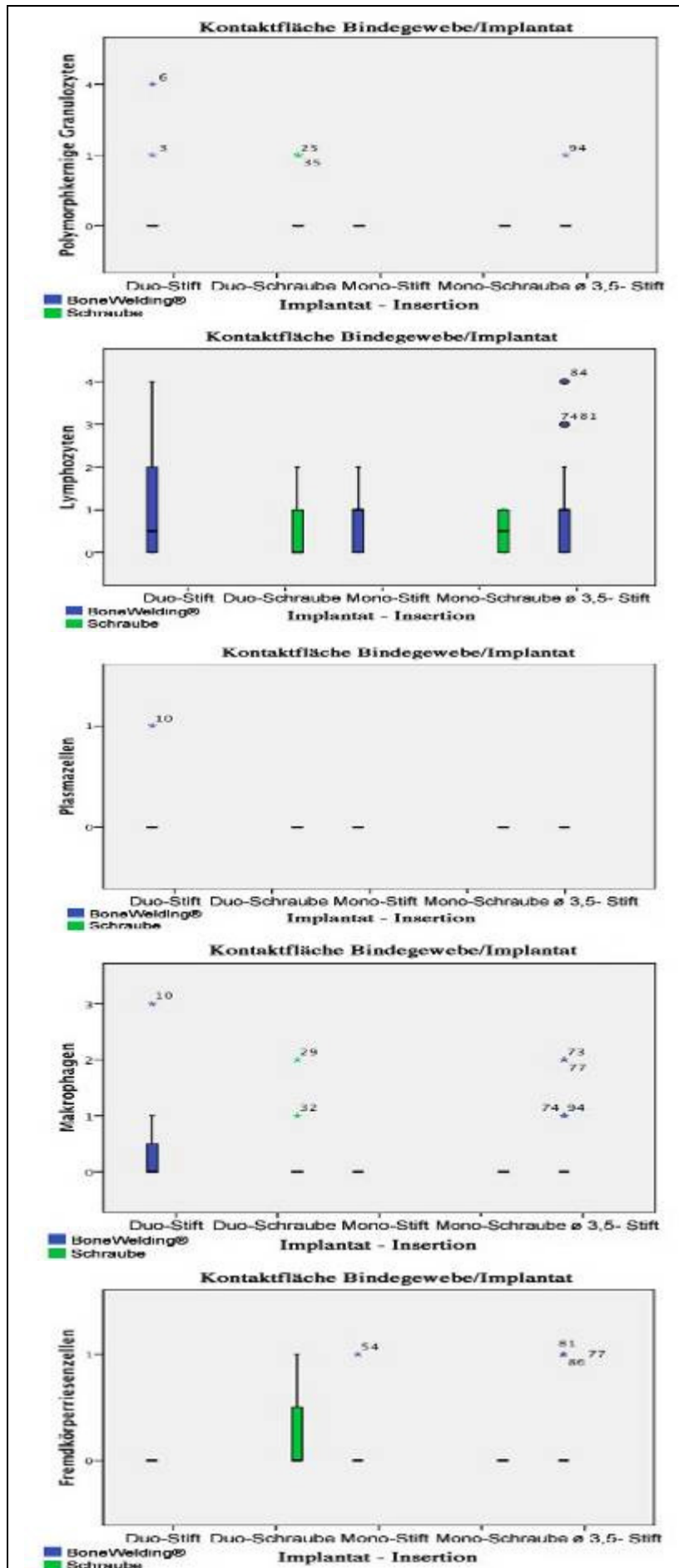


Abb. 13c:

Graphische Darstellung (BoxPlots) der histo- zellulären Evaluation an der Kontaktfläche Bindegewebe/ Implantat (Kompartiment C)

Score: gemäß der ISO 10993-6

- 0: 0
- 1: 1- 5
- 2: 6- 10
- 3: 11- 15
- 4: 16- viele
- 5: übersät / Zellen pro Implantat

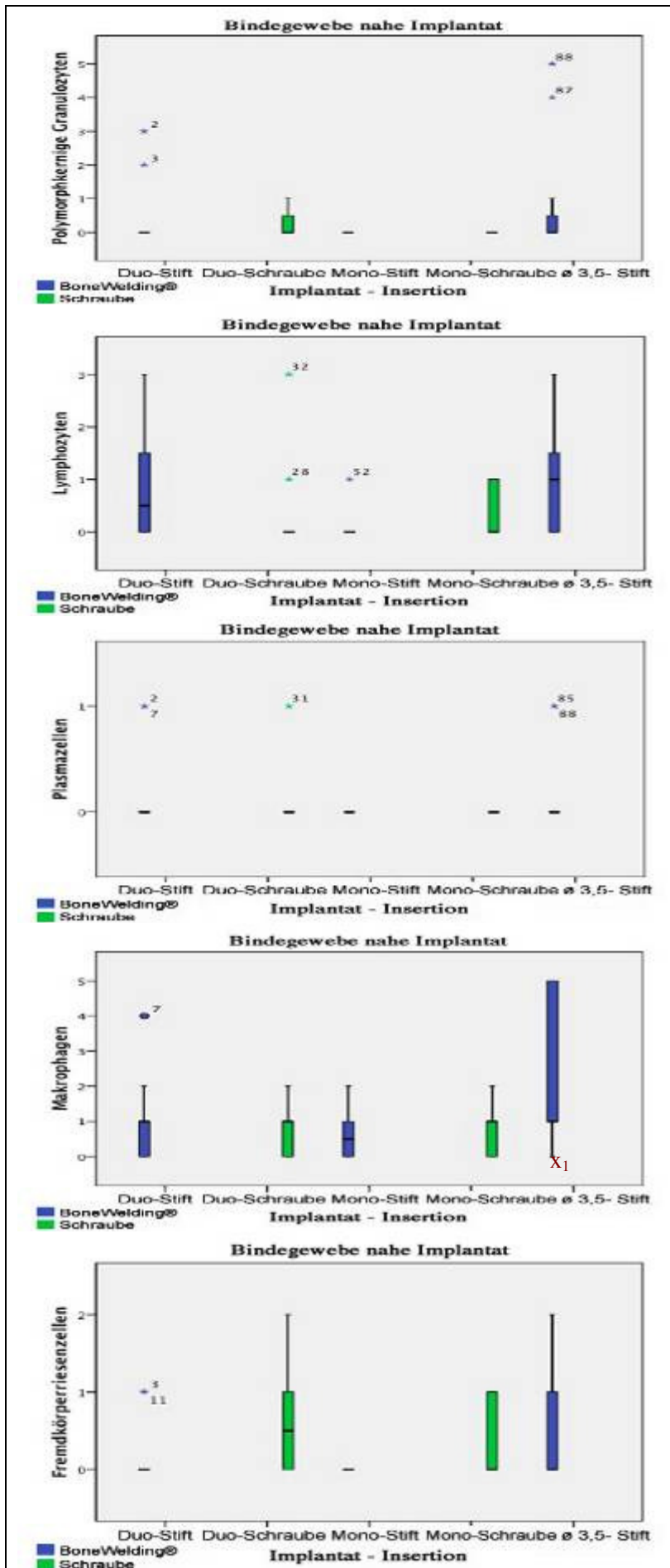


Abb. 13d:

Graphische Darstellung (BoxPlots) der histo- zellulären Evaluation im implantatnahen Bindegewebe (Kompartiment D)

Score: gemäß der ISO 10993-6

- 0: 0
- 1: 1- 5
- 2: 6- 10
- 3: 11- 15
- 4: 16- viele
- 5: übersät / Zellen pro Implantat

x_1 : viele Siderozyten

Abb. 14a: Messdiagramme der Temperaturanalyse (C3)

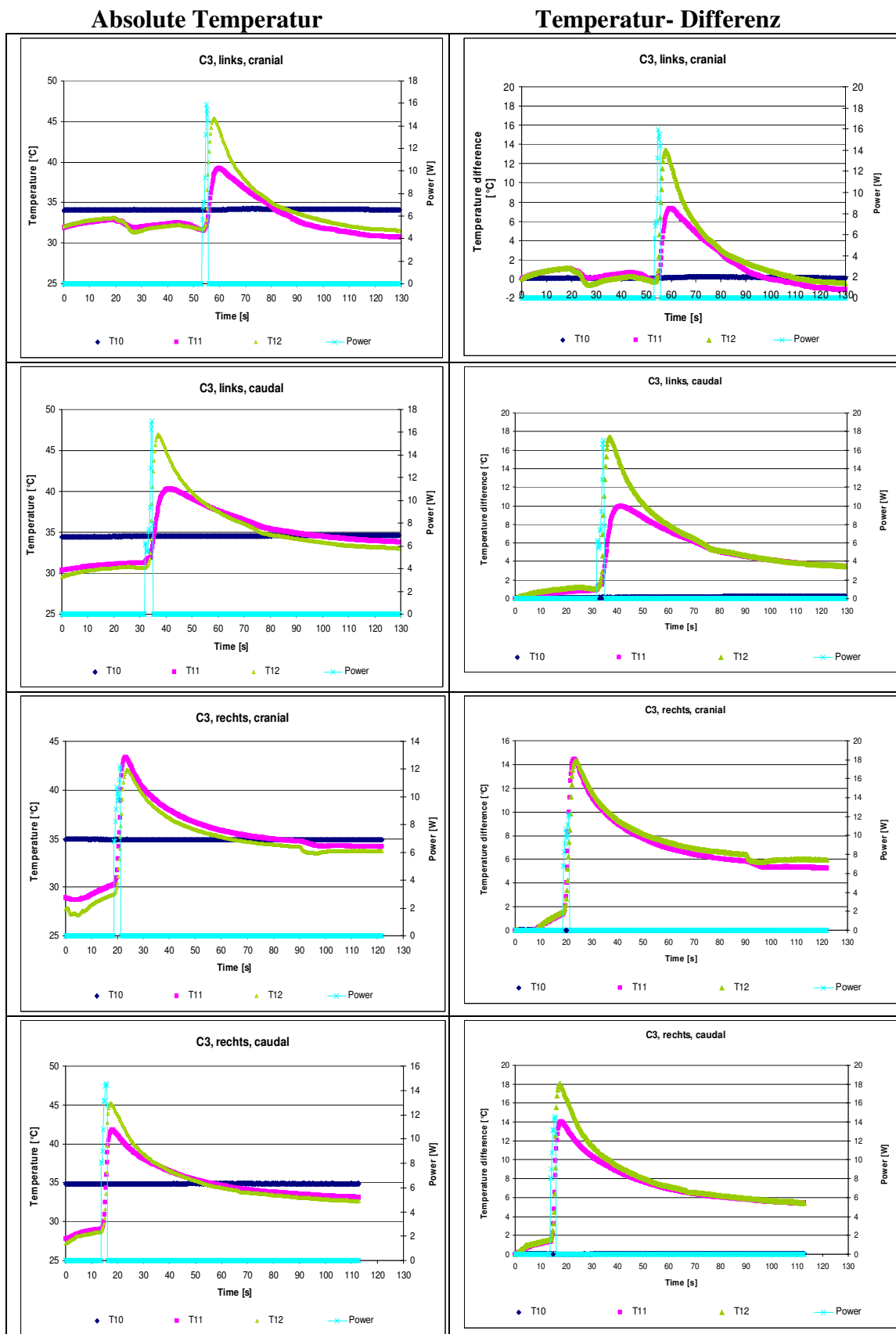


Abb. 14b: Messdiagramme der Temperaturanalyse (C4)

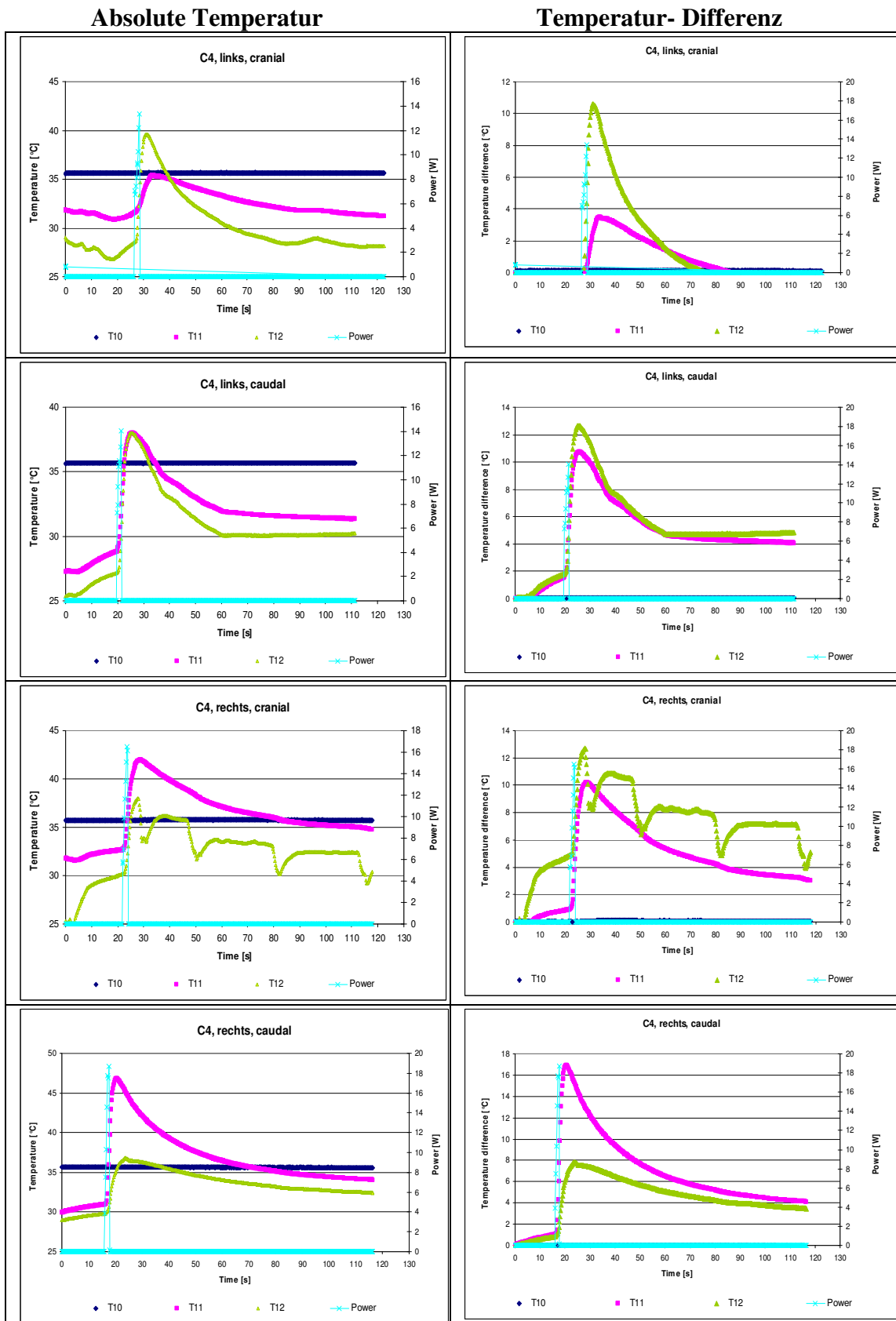
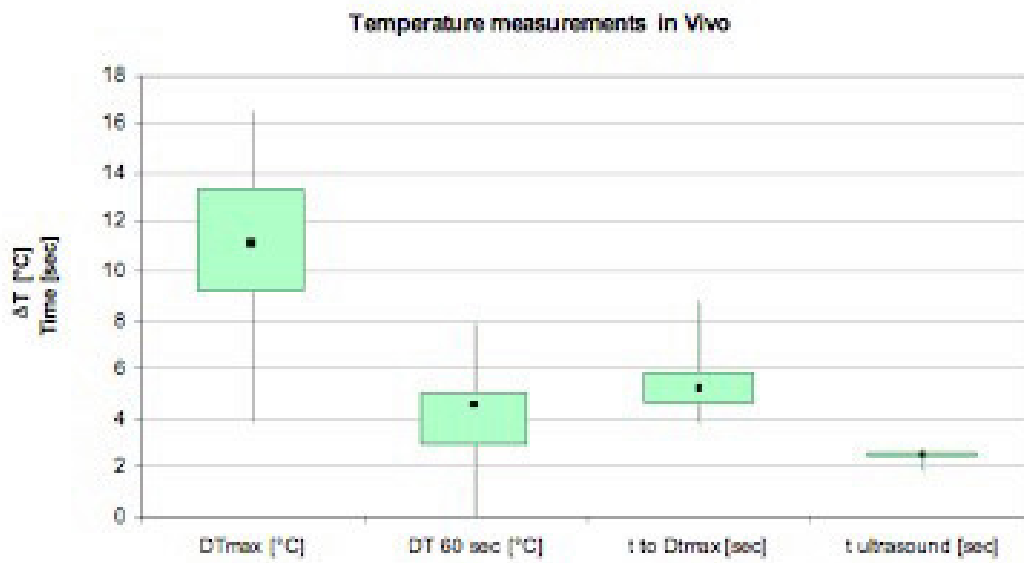


Abb. 15: Graphische Darstellung der statistischen Verteilung der Temperatur- Messwerte



8. 2 Tabellen:

Tabelle A. 1:

Ergebnisse der Histomorphometrie; Breite des remodelierten Knochens in mm

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	Kortex peri pher	Kortex zentral	Spongiosa peripher	Spongiosa zentral
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/36/l	1.16	0.86	1.19	0.72
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/36/l	1.34	1.34	1.10	0.96
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/36/l	1.37	1.45	0.94	1.40
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/36/l	1.41	0.94	1.18	1.10
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/37/l	1.15	1.01	1.27	1.11
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/37/l	1.09	1.10	1.01	1.01
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/37/l	1.62	1.41	1.16	1.54
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/37/l	1.84	0.91	1.90	1.13
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/38/l	1.45	1.22	1.38	1.26
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/38/l	1.39	1.44	1.29	1.27
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/38/l	1.34	1.21	1.49	0.97
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/38/l	1.09	1.22	1.05	1.25
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/36/t			0.93	0.73
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/36/t			0.85	1.03
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/37/t			1.15	0.94
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/37/t			1.33	1.32
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/38/t			1.74	1.54
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/38/t			1.96	1.13
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/36/t			1.86	0.85
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/36/t			0.98	1.03
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/37/t			0.84	0.79
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/37/t			0.80	0.88
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/38/t			0.77	1.70
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/38/t			1.03	0.98
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/36/l	1.68	1.21	1.37	1.30
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/36/l	1.57	1.22	1.54	0.98
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/36/l	1.13	1.20	1.28	1.14
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/36/l	1.17	1.24	1.98	1.39
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/37/l	1.09	1.12	1.21	1.07
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/37/l	1.09	1.39	1.16	1.52
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/37/l	1.54	1.05	1.04	1.26
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/37/l	1.55	1.16	1.51	1.20
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/38/l	1.37	1.14	1.65	1.28
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/38/l	1.18	1.30	0.98	0.97
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/38/l	1.08	1.47	1.41	0.94
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/38/l	1.46	1.14	1.20	1.19
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/36/t			0.90	0.77
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/36/t			1.14	1.30
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/36/t			0.98	0.77

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	Kortex peri pher	Kortex zentral	Spongiosa peripher	Spongiosa zentral
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/36/t			1.18	0.93
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/37/t			1.17	1.32
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/37/t			1.22	0.87
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/37/t			1.39	1.42
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/37/t			0.84	1.05
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/38/t			0.96	0.89
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/38/t			1.39	1.42
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/38/t			0.89	0.94
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/38/t			1.30	1.30
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/36/l	1.72		1.17	
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/36/l	1.70		1.39	
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/37/l	1.85		1.20	
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/37/l	2.03		1.35	
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/38/l	1.82		1.17	
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/38/l	1.51		1.19	
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/36/t			0.87	
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/36/t			0.80	
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/37/t			1.16	
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/37/t			1.02	
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/38/t			1.13	
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/38/t			1.01	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/36/l	1.70		0.83	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/36/l	1.61		1.22	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/37/l	1.57		1.32	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/37/l	1.45		1.02	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/38/l	1.65		1.62	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/38/l	1.30		1.05	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/36/t			0.95	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/36/t			0.78	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/37/t			1.25	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/37/t			1.14	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/38/t			1.01	
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/38/t			1.24	
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R1	1.91	2.46	1.72	1.64
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R1	1.31	1.08	1.46	1.31
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R2	1.32	1.67	0.94	1.96
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R2	3.43	2.41	1.40	1.48
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R1	1.13	2.48	1.59	1.83
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R1	1.79	1.83	1.72	1.35
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R2	1.31	1.71	1.49	1.52
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R2	0.90	1.31	1.11	1.31
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R1	2.31	1.64	1.73	1.66
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R1	2.38	1.44	2.32	1.17

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	Kortex peri pher	Kortex zentral	Spongiosa peripher	Spongiosa zentral
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R2	2.14	1.97	2.18	1.48
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R2	2.49	1.68	2.67	2.28
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R1	1.44	1.91	1.33	1.42
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R1	1.53	1.77	1.56	1.36
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R2	1.86	1.42	1.91	1.35
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R2	1.74	1.71	1.54	1.61
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R1	1.31	2.39	1.38	1.59
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R1	2.60	2.12	1.92	2.71
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R2	1.68	1.45	1.58	2.81
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R2	2.35	1.52	1.96	2.52
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R1	1.98	2.42	1.93	2.31
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R1	1.55	1.56	2.17	1.35
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R2	0.97	1.46	2.01	2.00
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R2	1.58	1.55	1.69	2.05
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/39/L1/t			1.27	
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/39/L1/t			1.07	
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/40/L1/t				
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/40/L1/t			1.47	
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/41/L1/t			1.08	
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/41/L1/t			1.75	
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/39/L2/t			1.07	
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/39/L2/t				
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/40/L2/t			1.20	
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/40/L2/t			1.00	
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/41/L2/t				
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/41/L2/t			1.07	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/39/L1/t			1.48	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	AnkerScrew C4/39/L1/t			1.10	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/40/L1/t			2.13	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/40/L1/t			1.18	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/41/L1/t			1.39	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/41/L1/t			1.46	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/39/L2/t			1.96	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/39/L2/t			0.78	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/40/L2/t			0.98	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/40/L2/t			1.25	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/41/L2/t			2.09	
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/41/L2/t				

Tabelle A. 2: Polymorphkernige Granulozyten

Ergebnisse der histologischen Auswertung mittels Scoresystem an der Kontaktfläche von Implantat und Knochen (A), im remodelierten Knochen (B), an der Kontaktfläche von Implantat und Bindegewebe (C) und im nahen Bindegewebe (D)

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	A	B	C	D
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/36/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/36/l	0	1	0	3
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/36/l	0	0	1	2
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/37/l	1	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/37/l	2	0	4	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/37/l	1	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/38/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/38/l	1	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/36/l	0	0	1	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/36/l	1	0	0	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/37/l	1	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/37/l	0	0	0	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/38/l	0	0	1	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/38/l	5	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/38/l	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R1	0	0	0	1

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	A	B	C	D
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R2	3	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R1	5	5	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R1	5	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R2	0	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R2	5	0	0	4
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R2	4	0	0	5
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R1	1	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R1	1	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R1	0	0	1	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R2	1	0	0	0
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/39/L1/t	0	1		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/39/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/40/L1/t	5	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/40/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/41/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/41/L1/t	2	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/39/L1/t	1	3		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	AnkerScrew C4/39/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/40/L1/t	5	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/40/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/41/L1/t	0	1		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/41/L1/t	0	0		

Tabelle A. 3: Lymphozyten

Ergebnisse der histologischen Auswertung mittels Scoresystem an der Kontaktfläche von Implantat und Knochen (A), im remodelierten Knochen (B), an der Kontaktfläche von Implantat und Bindegewebe (C) und im nahen Bindegewebe (D)

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	A	B	C	D
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/36/l	0	0	0	3
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/36/l	1	4	1	3
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/36/l	3	4	4	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/37/l	0	0	4	2
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/37/l	0	2	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/37/l	1	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/37/l	1	0	0	1
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/38/l	1	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/38/l	4	0	2	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/38/l	2	0	2	1
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/38/l	3	1	1	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/36/l	1	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/36/l	1	0	0	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/37/l	1	0	2	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/37/l	1	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/37/l	0	1	1	3
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/38/l	4	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/38/l	0	0	1	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/38/l	1	0	1	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/38/l	1	1	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/36/l	4	1	1	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/36/l	5	0	2	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/37/l	2	3	1	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/37/l	1	0	0	1
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/38/l	1	0	1	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/38/l	4	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/36/l	3	1	1	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/36/l	1	1	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/37/l	3	0	1	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/37/l	5	4	1	1
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/38/l	5	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/38/l	4	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R1	3	1	2	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R1	2	1	3	2

Anhang

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	A	B	C	D
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R2	3	1	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R2	0	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R1	1	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R1	3	0	1	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R2	3	1	1	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R2	4	0	1	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R1	2	1	3	3
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R1	5	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R2	5	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R2		0	4	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R1	2	0	1	3
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R1	0	0	1	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R2	2	0	1	2
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R2	4	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R1	1	0	1	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R1	2	1	1	2
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R2	2	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R2	1	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R1	2	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R1	3	1	2	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R2	1	2	1	2
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R2	1	1	1	0
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/39/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/39/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/40/L1/t	5	2		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/40/L1/t	4	2		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/41/L1/t	0	1		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/41/L1/t	2	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/39/L1/t	2	4		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/39/L1/t	3	2		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/40/L1/t	5	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/40/L1/t	3	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/41/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/41/L1/t	0	0		

Tabelle A. 4: Plasmazellen

Ergebnisse der histologischen Auswertung mittels Scoresystem an der Kontaktfläche von Implantat und Knochen (A), im remodelierten Knochen (B), an der Kontaktfläche von Implantat und Bindegewebe (C) und im nahen Bindegewebe (D)

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	A	B	C	D
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/36/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/36/l	1	0	0	1
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/36/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/37/l	0		0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/37/l	0	0	0	1
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/38/l	0	0	1	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/38/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/36/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/37/l	1	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/37/l	0	0	0	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/38/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/36/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/36/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/38/l	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R1	0	0	0	0

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	A	B	C	D
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R2	0	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R2	0	0	0	
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R1	0	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R2	0	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R1	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R2	0	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R2	0	0	0	0
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/39/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/39/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/40/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/40/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/41/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/41/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/39/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/39/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/40/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/40/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/41/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/41/L1/t	0	0		

Tabelle A. 5: Makrophagen

Ergebnisse der histologischen Auswertung mittels Scoresystem an der Kontaktfläche von Implantat und Knochen (A), im remodelierten Knochen (B), an der Kontaktfläche von Implantat und Bindegewebe (C) und im nahen Bindegewebe (D)

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	A	B	C	D
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/36/l	1	2	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/36/l	0	1	1	1
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/36/l	1	2	0	1
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/36/l	1	1	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/37/l	0	0	0	2
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/37/l	0	0	1	4
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/37/l	0	4	0	1
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/38/l	0	0	0	1
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/38/l	1	0	3	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/38/l	0	0	0	1
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/38/l	0	2	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/36/l	0	2	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/36/l	0	2	0	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/36/l	1	1	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/36/l	1	1	0	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/37/l	1	0	2	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/37/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/37/l	0	1	0	2
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/37/l	1	0	1	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/38/l	2	2	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/38/l	4	2	0	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/38/l	2	0	0	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/38/l	0	2	0	1
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/36/l	1	1	0	1
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/36/l	0	1	0	2
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/37/l	0	5	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/37/l	1	5	0	1
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/38/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/38/l	0	4	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/36/l	2	0	0	1
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/36/l	0	1	0	1
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/37/l	1	4	0	1
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/37/l	0	5	0	2
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/38/l	3	4	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/38/l	0	5	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R1	0	0	2	1

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	A	B	C	D
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R1	2	1	1	3
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R2	0	1	0	5
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R2	1	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R1	1	1	2	5
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R1	0	1	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R2	1	0	0	5
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R2	0	1	0	5
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R1	2	0	0	5
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R1	1	0	0	2
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R2	1	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R2	1	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R1	0	0	0	5
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R1	0	2	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R2	1	0	0	2
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R2	0	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R1	1	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R1	1	2	1	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R2	0	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R2	0	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R1	0	1	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R1	0	1	1	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R2	0	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R2	0	0	0	5
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/39/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/39/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/40/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/40/L1/t	0	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/41/L1/t	0	1		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/41/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/39/L1/t	0	1		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/39/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/40/L1/t	0	1		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/40/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/41/L1/t	0	1		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/41/L1/t	0	1		

Tabelle A. 6: Fremdkörperriesenzellen

Ergebnisse der histologischen Auswertung mittels Scoresystem an der Kontaktfläche von Implantat und Knochen (A), im remodelierten Knochen (B), an der Kontaktfläche von Implantat und Bindegewebe (C) und im nahen Bindegewebe (D)

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	A	B	C	D
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/36/l	0	1	0	1
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/37/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/37/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/37/l	1	1	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/37/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C3/38/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C3/38/l	1	1	0	0
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin lat/C4/38/l	0	1	0	1
A Dreiecksplatte	1 Duo Stift	Duo Pin med/C4/38/l	1	1	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/36/l	0	1	1	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/36/l	0	1	0	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/37/l	1	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/37/l	1	1	0	2
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/37/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C3/38/l	1	1	0	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C3/38/l	1	1	0	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw lat/C4/38/l	3	0	1	1
A Dreiecksplatte	2 Duo Schraube	Duo Screw med/C4/38/l	1	0	1	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/36/l	1	1	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/36/l	1	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/37/l	1	1	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C3/38/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	3 Mono Stift	Single Pin C4/38/l	0	0	1	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/36/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/36/l	0	0	0	1
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/37/l	0	1	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/37/l	0	0	0	0
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C3/38/l	0	0	0	1
A Dreiecksplatte	4 Mono Schraube	Single Screw C4/38/l	1	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R1	0	2	0	1

Anhang

Gruppe	Untergruppe	Implantat Identität	A	B	C	D
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R1	1	3	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/39/R2	0	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/39/R2	1	4	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R1	1	4	1	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R1	1	2	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/39/R2	0	1	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/39/R2	1	4	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R1	1	1	1	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R1	1	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/40/R2	2	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/40/R2	1	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R1	0	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R1	1	0	1	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/40/R2	3	2	0	2
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/40/R2	1	0	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R1	1	0	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R1	1	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C3/41/R2	1	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C3/41/R2	1	2	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R1	0	1	0	1
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R1	0	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin li/C4/41/R2	0	1	0	0
B PLA- Stift 3,5	5 Stift ø 3,5	3,5 Pin re/C4/41/R2	0	1	0	1
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/39/L1/t	1	3		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/39/L1/t	0	1		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/40/L1/t	1	0		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/40/L1/t	0	1		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C3/41/L1/t	0	1		
C Fadenanker	6 Fadenanker Stift	Anker Pin C4/41/L1/t	0	0		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/39/L1/t	0	1		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/39/L1/t	1	1		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/40/L1/t	0	1		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/40/L1/t	1	1		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C3/41/L1/t	0	2		
C Fadenanker	7 Fadenanker Schraube	Anker Screw C4/41/L1/t	0	1		

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau **Prof. Dr. Brigitte von Rechenberg** für die Überlassung dieses spannenden Dissertationsthemas sowie für die hervorragende fachliche und persönliche Unterstützung bei dieser Arbeit.

Herrn **Prof. Dr. Jörg A. Auer** möchte ich sehr für die Unterstützung der Muskuloskeletal Research Unit (MSRU) danken.

Herrn **Prof. Dr. Dieter Grob** danke ich herzlich für die Übernahme des Korreferats.

Mein ganz besonderer Dank gilt **Dr. Jens David Langhoff** für seine unermüdliche Unterstützung. Insbesondere danke ich ihm für die vorausschauende Zusammenarbeit, die Unterstützung bei der Posterpräsentation und für die Korrektur der Dissertationsschrift.

Dem Entwicklungsteam der **WW Technology AG** danke ich sehr für die exzellente Zusammenarbeit und das Vertrauen, dass sie mir mit Überlassung dieser Tierstudie ausgesprochen haben. Ihre präzise Planung der Studie, ihr Engagement sowie die Anfertigung von Spezialinstrumenten haben die Durchführung dieser Studie erst ermöglicht. Insbesondere möchte ich **Dr. Jörg Mayer, Peter Brunner, Dr. Jens D. Langhoff, Urs Weber, Andreas Wenger, Andrea Müller, Milica Berra und Philipp Seiler** danken.

Ein herzliches Dankeschön an meine **Kollegen der MSRU**. Ohne Eure Hilfe wäre diese Studie nicht durchführbar gewesen: **Kristina Biermeier, Hannah Junge, Käthi Kämpf, Dr. Karina Klein, Dr. Peter Kronen, Bernadette Linsbichler, Silvana Manzanell, Sven Nielsen, Dr. Katja Nuss, Dr. Friederike Ohle, Inga Plate, Birthe Pegel, Dr. Stephanie von Plocki, Dr. Oliver Salesov, Marcella von Salis- Soglio, Dr. Michèle Siedler, Dr. Anja & Dr. Martin Waselau und Dr. Friederike von Wedel**.

Vielen Dank an **Kati Zlinsky, Sabina Wunderlin und Käthi Kämpf** für die geduldige Einweisung und hervorragende Arbeit bei der Herstellung der histologischen Präparate.

Den **AnästhesistInnen des Tierspitals** möchte ich für die hervorragende Anästhesie der Schafe und den **TierpflegerInnen** und der **Familie Knüsel** für die Betreuung und Fürsorge der Versuchsschafe danken.

Danksagung

Herrn **Rainer Egle** danke ich für die Hilfe bei der Produktion des Booklets dieser Studie.

Kristina Biermeier und **Dr. Friederike von Wedel** bin ich für die Aufforderung, sie an die MSRU zu begleiten, dankbar.

Kristina Biermeier und **Dr. Mareike Becker- Birck**, die Freundschaft zu Euch ist mir sehr wertvoll und ich bin dankbar für unsere gemeinsame Zeit in Zürich.

Vom ganzen Herzen danke ich meinen **Großeltern, Hans und Ingeborg Wiechel**, die mir den Start des Veterinärstudiums ermöglicht haben.

Meinen lieben **Eltern** und **Brüdern** danke ich für ihre Liebe und Unterstützung auf meinem Lebensweg.

Herrn **Alexander Mellidis** bin ich für die mir in allen Lebenslagen entgegen gebrachte Liebe und Unterstützung zutiefst dankbar.

Curriculum Vitae

Name	Dorothee Constanze Heidenreich
Geburtsdatum	26. März 1981
Geburtsort	Lüneburg
Nationalität	deutsch
1987 – 1991	Grundschule Deutsch Evern
1991 - 1993	Orientierungsstufe Stadtmitte Lüneburg
1993 - 2000	Gymnasium Wilhlem-Raabe-Schule Lüneburg
2000	Abitur (Allgemeine Hochschulreife)
2000 - 2001	1- jährige Sprachenschule in Sydney Abschluss: Cambridge Proficiency Exam
2001 - 2002	Vorphysikum an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Szent Istvan Universität, Budapest
2002 - 2007	Physikum und Staatsexamen an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig
2004 –2005	Hilfsassistent an der Chirurgischen Tierklinik der Universität Leipzig
2004	kuratives Praktikum in der Kleintierklinik Saseenos Veterinary Services, Canada
2005	Tutor an der Chirurgischen Tierklinik der Universität Leipzig
2007 - 2008	Doktorandin der Musculoskeletal Research Unit, Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich
2008	Poster- Präsentation auf dem Deutschen Wirbelsäulenkongress in Ulm
2008	Assistentztierärztin einer Kleintierklinik in Hamburg
2009	Chirurgisches und ophthalmologisches Internship in einer Überweisungsklinik für Kleintiere bei London